

TUBERCULOSIS Y EMBARAZO, MÁS ALLÁ DE UNA INFECCIÓN

ANDRÉS DAVID ARÁNZAZU CEBALLOS¹, MSc LINA MARÍA MARTÍNEZ SÁNCHEZ²

Recibido para publicación: 12-09-2015 - Versión corregida: 31-03-2016 - Aprobado para publicación: 16-06-2016

Resumen

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica, transmitida por un microorganismo denominado M. tuberculosis. Esta enfermedad afecta principalmente los pulmones, pero potencialmente puede comprometer cualquier órgano del ser humano.

La TB representa un problema de salud pública que afecta a las gestantes a nivel mundial. El más reciente reporte de la OMS "Global Tuberculosis Report" estima que cada año adquieren la infección 9,6 millones de personas, de las cuales 3.2 millones son mujeres en su mayoría en edad reproductiva y de estas mujeres afectadas fallecen 480.000 anualmente por TB.

Las gestantes que adquieren ésta infección, manifiestan una serie de síntomas similares a las mujeres que no están en embarazo, pero el diagnóstico se convierte en un reto, debido a una serie de síntomas como anorexia, fatiga, letargia entre otros que son compartidos por la TB y el embarazo.

Aunque el embarazo por sí mismo no es un factor predisponente para adquirir la infección por TB, la coexistencia de ambas condiciones lleva a un aumento en las complicaciones obstétricas como abortos espontáneos, mortalidad perinatal, preeclampsia, bajo peso al nacer entre otros, por ende el tratamiento rápido y efectivo es vital para preservar la salud de la madre y el feto.

Palabras clave: tuberculosis, embarazo, granuloma, mortalidad, infecciones por VIH, toxicidad.

Aránzazu-Ceballos AD, Martínez-Sánchez LM. Tuberculosis y embarazo, más allá de una infección. Arch Med (Manizales) 2016; 16(1):155-66.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 1, Enero-Junio 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Aránzazu Ceballos A.D.; Martínez-Sánchez L.M.

- 1 Estudiante, Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina; Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: andres.aranzazu@upb.edu.co
- 2 Docente Msc, Escuela Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: linam.martinez@upb.edu.co

Tuberculosis and pregnancy, infection beyond

Summary

*Tuberculosis (TB) is an infectious disease, chronic, transmitted by a microorganism called *M. tuberculosis*. The disease primarily affects the lungs, but can potentially compromise any organ of the human.*

TB is a public health problem that affects pregnant women worldwide. The most recent report of the WHO "Global Tuberculosis Report" estimates that each year 9,6 million people become infected, of this 3.2 millions are mostly women in a reproductive age and 480,000 of these women die each year from TB.

Pregnant women who acquire this infection, show a series of similar symptoms than in women who are not pregnant; but the diagnosis becomes a challenge due to a number of symptoms such as anorexia, fatigue, lethargy among another symptoms shared by the TB infection and pregnancy

Although pregnancy by itself is not a predisposing factor for acquiring TB infection, the coexistence of both conditions leads to an increase in obstetric complications such as spontaneous abortions, perinatal mortality, preeclampsia, low birth weight among others, hence the rapid and effective treatment is vital to preserve the health of the mother and fetus.

Key words: *tuberculosis, pregnancy, granuloma, mortality, HIV infections, toxicity.*

Introducción

La tuberculosis (TB) constituye una de las patologías de causa infecciosa con características de cronicidad de mayor relevancia a través de los tiempos. Se conoce que es transmitida por un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el cual es el causante de una de las primeras enfermedades humanas de las que se tiene constancia. Hipócrates fue el primero en acuñar el nombre de Tisis (del griego *phthysis*) para referirse a la TB, que en éste tiempo era la afección más frecuente ¹⁻².

Ésta enfermedad afecta principalmente los pulmones (TB pulmonar), siendo la manifestación más frecuente la tos acompañada de expectoración mucopurulenta mayor a 15 días. Además la TB también puede afectar cualquier órgano o tejido del cuerpo (TB extrapulmonar) y es debido a ésta característica que se conoce como la gran simuladora por el gran repertorio de manifestaciones que acarrea ²⁻³.

La TB puede afectar potencialmente a todos los grupos étnicos sin discriminación de sexo, raza, estrato socioeconómico entre otros; esto es evidenciado en datos epidemiológicos a nivel mundial que revelan que ningún país en la actualidad ha logrado la erradicación completa de ésta enfermedad ³.

De 3.2 millones de nuevos casos de tuberculosis a nivel mundial en mujeres, de las cuales la gran mayoría se encuentran en edades reproductivas, se estima que aproximadamente 480.000 fallecen anualmente. Las regiones más afectadas por ésta problemática son el sureste de Asia y el pacífico occidental, donde ambas representan el 58% de los casos ⁴⁻⁶.

La coexistencia de la tuberculosis en mujeres en embarazo es más frecuente y grave de lo que se piensa, ya que puede originar consecuencias a nivel fisiológico en la materna como de desarrollo en el feto; por ende, si esta entidad no se diagnóstica ni se

trata a tiempo, puede llevar a la muerte de ambas partes ³.

Es frecuente que el diagnóstico de esta condición sea complicado, ya que ambas comparten características a nivel clínico, lo que hace que exista un alto índice de sospecha en el médico tratante para poder confirmar la patología. Hoy en día se implementan métodos de tamizaje, diagnóstico avanzado y tratamientos efectivos que permiten detectar la infección en etapas tempranas del embarazo, garantizando un manejo más adecuado ^{3,5}.

Microbiología de la tuberculosis

El género *Mycobacterium* está formado por bacilos aerobios inmóviles no esporulados, de crecimiento lento, los cuales presentan un tamaño de 0,2 a 0,6 x 1 – 10 µm. Estos microorganismos tienen una pared celular rica en lípidos, que les permite tener una superficie hidrofóbica, explicando así la resistencia de estas micobacterias a las tinciones y decolorantes ácidos habituales en el laboratorio, motivo por el cual reciben el nombre de bacilos acidorresistentes ⁷.

M. tuberculosis es uno de los 5 miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* junto con *M. bovis*, *M. ulcerans*, *M. africanum* y *M. microti*. *M. tuberculosis* es el patógeno más común que afecta a los humanos ⁸.

Otras especies de micobacterias que afectan a los humanos son *M. leprae*, complejo *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. intracellulare*, *M. chelonae* y *M. abscessus* ⁸.

Epidemiología

El ser humano constituye el único reservorio natural para la TB, por tal motivo, cuando una persona es portadora de esta enfermedad, la forma más común de transmisión es mediante el contacto estrecho con otras personas sanas, mediante la inhalación de aerosoles infecciosos ⁷.

En las últimas dos décadas la prevalencia e incidencia de la tuberculosis, ha aumentado dramáticamente debido a diversos factores, por ejemplo, las malas condiciones socioeconómicas, el mal funcionamiento de programas nacionales contra la tuberculosis, la aparición de casos de TB MDR (multidrogo resistente) y XDR (resistencia extendida) y la infección con el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana-1), la cual constituye el factor más importante, debido a que los individuos portadores de VIH tienen de 20 a 37 veces más riesgo de adquirir TB que personas VIH negativos ⁸⁻¹⁰.

En la más reciente publicación de la OMS “Global Tuberculosis Report 2015” se estima una prevalencia de TB en la población general de 13 (11–14) millones de casos lo que es equivalente a 174 casos por 100.000 habitantes. Anualmente se reportan un total de 9,6 (9,1 – 10) millones de casos nuevos de TB, de los cuales el 33% corresponden a mujeres en su mayoría en edad reproductiva ⁶.

En Latinoamérica anualmente se estima un total de 100.000 (96.000–110.000) casos nuevos de TB en mujeres (6). En Colombia según reportes de instituto nacional de salud el 38,9 % de los casos de tuberculosis se presenta en el sexo femenino ².

Sugarman et al. Estimó que en el año 2011, fueron reportados 216.500 casos de mujeres embarazadas con TB activa, donde las regiones con mayor prevalencia fueron África con el 41,3 %, el suroeste de Asia con 31 %, el oeste del mediterráneo con 13 % y la región de las Américas con un 10% de los casos ¹¹.

La prevalencia de TB activa en mujeres embarazadas se encuentra en un rango entre el 0.06% a 0,25% en países con baja frecuencia de la enfermedad; por el contrario, en países de alta prevalencia de TB, las tasas varían entre 0.07 % a 0.5% en mujeres VIH negativas y entre 0.7% y 11% en mujeres VIH positivas ^{10,12}.

Otros datos de prevalencia reportados, muestran tasas de 4-39 casos/100.000 habi-

tantes en países desarrollados, caso contrario a lo que se evidencia en áreas endémicas de países subdesarrollados, donde se estima una frecuencia mayor a 60 casos/100.000 habitantes^{8, 13}.

Fisiopatología

La TB se transmite de persona a persona por vía respiratoria, debido a mecanismos como la tos, el estornudo y el habla, que tienen como consecuencia la formación de aerosoles que contienen el bacilo y sirven de vehículo para el ingreso a las vías respiratorias inferiores. Es importante resaltar que *M. tuberculosis* tiene la capacidad de permanecer varias horas en el medio ambiente lo que favorece la infección¹⁴⁻¹⁶.

Teniendo en cuenta el tamaño del microorganismo (menor a 5 µm) y las características mencionadas previamente, determinan la capacidad de los bacilos de ingresar a los alveolos donde son fagocitados por los macrófagos alveolares inicialmente, pero *M. tuberculosis*, evade los mecanismos de destrucción éstas células⁸.

En respuesta a esto, los macrófagos estimulan la producción de Interleucina-12 (IL-12) y Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF-α) promoviendo la diapédesis de los linfocitos T y Natural Killers (NK) hacia los sitios de inflamación. Posteriormente los linfocitos T (LT) estimulados por IL-12 y el TNF-α elaboran Interferón- γ (IFN-γ) el cual superactiva los macrófagos, promoviendo así la destrucción intracelular del bacilo⁷.

Si la carga antigénica es pequeña, la respuesta inmune controla la infección y el daño tisular es mínimo; por el contrario, si la concentración antigénica es elevada, se origina una necrosis tisular debido a la compleja respuesta inmunitaria a cargo de macrófagos alveolares, células epiteloideas y células de Langhans que llevan a la formación de granulomas caseosos, los cuales se encuentran formados por LT

CD4, LT CD8, NK y macrófagos, y que tienen la función de impedir la diseminación de las micobacterias^{3, 8, 17-18}.

En este momento del curso de la enfermedad, la infección puede ser latente y reactivarse si el paciente presenta alguna condición predisponente (edad, VIH) que altere la respuesta inmunitaria o por el contrario, manifestarse clínicamente desde un principio. Si esta lesión primaria no es tratada, los macrófagos infectados con *M. tuberculosis* proceden a invadir el sistema linfático teniendo como consecuencia la TB extrapulmonar^{3, 4, 8}.

Tuberculosis y embarazo

El impacto de la TB y su influencia en el embarazo ha sido motivo de controversia desde la antigüedad. Hipócrates y Galeno, creían que la tuberculosis tenía un efecto benéfico en la progresión del embarazo. Esta percepción se perpetuó hasta mediados del siglo XIX, donde tomó un giro diametralmente opuesto debido a la experiencia de Griselle con 24 gestantes que tenían TB, donde demostró el efecto deletéreo de la coexistencia de estas dos condiciones. En los inicios del siglo XX, se planteaba que la terminación del embarazo, era la medida terapéutica considerada más adecuada^{8, 18}.

En la actualidad, gracias al aporte de Hedvall y Scheafer, se sabe que la coexistencia de estas condiciones no está relacionada con desenlaces benéficos y que por el contrario, puede llevar a consecuencias en la madre y el feto, si no se implementa un tratamiento adecuado^{8, 18-19}.

Debido a la poca evidencia de TB en mujeres embarazadas acerca de un mayor riesgo de contraer una nueva infección o de una reactivación de la TB latente, se ha concluido que existe un riesgo similar en comparación con el resto de mujeres en edad reproductiva que no están en embarazo, ya que, ésta condición no representa un factor predisponente de progresión o de reactivación de la enfermedad.

Por el contrario, si a estas dos entidades se le suma el VIH, si representa un verdadero riesgo de contraer la enfermedad activa en más de 10 veces ^{1, 8, 17, 20-23}.

La TB es una importante causa de muerte en maternas, debido a causas obstétricas y no obstétricas. Estos reportes varían según la prevalencia de VIH, por ejemplo, en países de baja prevalencia, las tasas de mortalidad por TB se encuentran en un rango de 6 a 10%, en cambio en países donde el VIH es muy prevalente las tasas se aproximan hasta un 15% ²¹.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la tuberculosis en la mujer en embarazo es similar a la no gestante, pero basados en las características clínicas, el diagnóstico de TB se convierte en un verdadero reto, debido a que el embarazo por sí mismo produce una serie de síntomas que también son compartidos con la TB como taquipnea, malestar, fatiga y anorexia. Además cabe resaltar que el 20 % de las pacientes pueden ser asintomáticas, lo que hace más complejo el diagnóstico ^{3, 8, 16, 21, 22}.

El compromiso pulmonar es el más común de la TB en el embarazo, lo que conlleva a una amplia gama de síntomas, entre los se encuentran: tos (74%), pérdida de peso (41%), fiebre, malestar o fatiga (30%), hemoptisis (19%), además de sudoración nocturna y anorexia. Al examen físico se pueden encontrar hallazgos poco específicos, pero que orientan de cierta manera al clínico, como: piel caliente, enflaquecimiento y roncus o estertores al examen pulmonar ^{3,8}.

La TB también puede afectar otras partes del cuerpo, Wilson *et al.* Reportaron que del 5 – 10% de las gestantes presentan manifestaciones extrapulmonares²³⁻²⁴. Los síntomas manifestados por la paciente van a depender del órgano comprometido, por ejemplo, la TB linfática se manifiesta como crecimiento de ganglios linfáticos, puede haber dolor abdomi-

nal e hinchazón en la TB gastrointestinal, dolor o anomalías esqueléticas en la TB ósea, disuria y hematuria en la TB genitourinaria y dolor pélvico, dispareunia y dismenorrea en la TB pélvica; entre otras ³.

Diagnóstico

El diagnóstico de TB en las mujeres embarazadas es complejo, debido a que el embarazo por sí mismo puede producir síntomas en la mujer que son semejantes a algunas manifestaciones de la TB. Por tal motivo el diagnóstico de TB, debe basarse en características epidemiológicas, clínicas, radiográficas, cutáneas, de laboratorio, microbiológicas y moleculares, que ayudan al clínico a llenarse de motivos para la confirmación diagnóstica de la enfermedad ^{17, 25-26}.

Los factores epidemiológicos a tener en cuenta son los siguientes: historia de exposición con individuos que presentan tos crónica, contacto con personas que en el último tiempo han tenido viajes recientes a áreas endémicas de TB y personas que no respondieron a un tratamiento antibiótico para el manejo de su patología, deben ser tenidas en cuenta, porque pueden ser claves en el diagnóstico ^{8,16}.

Las manifestaciones clínicas no difieren a las de las mujeres no gestantes, ya que, en ambas poblaciones es común que se presente tos productiva mayor a 15 días, sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, malestar, fatiga entre otros ^{4, 8, 14, 21}.

En mujeres con sospecha de tuberculosis, las pruebas cutáneas como la tuberculina (PT) están sugeridas, siempre y cuando exista indicación de tratamiento temprano para la TB latente, por ejemplo, en el caso de un test positivo sumado a un alto riesgo de reactivación de la enfermedad (mujeres VIH positivas o con antecedentes de contacto estrecho con personas con TB) ^{2, 8-9, 13, 26}.

El Test consiste en la aplicación de 0.1 ml de proteínas purificadas (PPD) de *M. tuberculosis*

en la piel, la cual induce una reacción cutánea, que se manifiesta por una induración que se hace visible a las 48-72 horas y se debe medir teniendo en cuenta el diámetro transversal^{8-10, 26-282}. (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de positividad de la prueba de tuberculina²⁷.

Induración de 5 mm o mas
- Persona infectada con VIH - Contacto reciente de persona con TB - Hallazgos radiológicos sugestivos de TB previa - Pacientes con trasplante de órganos o inmunosupresión
Induración de 10 mm o mas
- Inmigrante de área endémica de TB - Usuarios de drogas intravenosas - Residentes y trabajadores en sitios de alto riesgo: Prisiones, hospitales, ancianatos, residencias para pacientes con SIDA. - Personal de laboratorio microbiológico. - Pacientes con las siguientes comorbilidades que representan un alto riesgo: Silicosis, diabetes, falla renal crónica, desordenes hematológicos, malignidad, pérdida de peso $\geq 10\%$, gastrectomía, bypass yeyunoileal. - Niños menores de 4 años o infantes, niños y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo.
Induración de 15 mm o mas
- Personas con bajo riesgo de contraer la enfermedad tuberculosa

Fuente: Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. Screening for tuberculosis infection in high risk populations: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMRW 1995;44(No.RR-11):19-34

Con respecto a la prueba de tuberculina, se ha considerado que es válida y segura en mujeres embarazadas^{10, 20}. A lo largo del tiempo ha existido controversia, ya que, en un principio se pensó que el embarazo disminuía la sensibilidad de la prueba, pero estudios recientes demostraron que no existe ninguna diferencia en la sensibilidad con respecto a las no gestantes^{3, 8, 13}.

La evaluación de liberación de interferón γ en sangre (IGRAS), consiste en la medición de la liberación de interferón γ producido por la estimulación de linfocitos T con antígenos de *M. tuberculosis*. Esta prueba es útil para la identificación de las pacientes que tienen un alto riesgo de desarrollar TB y se beneficiarían

de un tratamiento temprano^{10,13}. En la actualidad aunque los datos son limitados, acerca del uso de IGRAS en mujeres embarazadas, diversos reportes concluyen que es seguro y efectivo para el diagnóstico de TB latente y se puede utilizar como alternativa a la PT^{13, 29-31}.

La radiografía de tórax de baja radiación con protección abdominal, se debe realizar pasadas las 12 semanas de gestación por el riesgo de deterioro de la salud fetal^{3,8,13,16}. Las indicaciones para la realizar esta prueba son: pacientes sintomáticas al momento del diagnóstico o un resultado positivo en la prueba de tuberculina o de IGRAS. Cuando el test de tuberculina es positivo, se debe realizar inmediatamente la radiografía de tórax independientemente de la edad gestacional. Entre los hallazgos más importantes son los infiltrados y/o cavitaciones en los lóbulos apicales^{8,13,16}.

La evaluación microbiológica de las muestras de esputo u otros sitios como la placenta siguen siendo la piedra angular para el diagnóstico de TB activa, estas pruebas se dividen en tres métodos según las necesidades y disponibilidad de herramientas para el diagnóstico, entre ellos están: la baciloscopia, el cultivo y las técnicas moleculares^{3,13}.

- **Baciloscopia:** es una prueba rápida y sencilla que tiene como principal función la identificación de bacilos ácido alcohol resistentes mediante coloraciones especiales (Ziehl-Nielsen, Auramina-Rodamina, Kinyoun y fluorescencia) y solo es necesario tener tres muestras de esputo^{2-3, 8}. Una muestra respiratoria positiva confirma TB activa, en cambio, si todas las muestras son negativas, no se debe descartar la presencia de la enfermedad¹³. En las mujeres embarazadas, algunos estudios confirman que mediante esta técnica, se detectan bacilos ácido alcohol resistentes en el 56 al 68% de los casos⁸.
- **Cultivo:** Toda mujer embarazada con sospecha de TB, se le debe realizar un cultivo para micobacterias debido a que es la

mejor prueba diagnóstica, ya que, permite identificar la especie patógena y evaluar la sensibilidad a fármacos antituberculosos ¹³. El cultivo se realiza en un medio tradicional como Lowenstein-Jensen's, el cual toma de 4-6 semanas para obtener el resultado, debido al crecimiento lento de *M. tuberculosis*. El 70% de las mujeres en embarazo presentan cultivos positivos ³². Otros medios de cultivo que son utilizados para el diagnóstico son: Lowenstein modificado, Peizer, Middelbrook's 7-H3, 7-H9, 7H-10 ⁸.

- **Técnicas moleculares:** El uso de pruebas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que se basa en la amplificación de fragmentos del genoma de *M. tuberculosis*, son implementadas para la detección del bacilo tuberculoso con una alta sensibilidad y especificidad ^{33, 35-38}.

Bates et al. Utilizó Xpert MTB/RIF para el diagnóstico de TB pulmonar y resistencia a rifampicina en mujeres con condiciones obstétricas, para el cual tuvo una sensibilidad de la prueba de 80.8 % ³⁴. Su uso es recomendado para detectar TB en asociación con VIH o en sospecha de TB MDR, ya que, puede detectar mutaciones que están relacionadas con la resistencia ^{13,36-37}.

Clasificación de la TB en la embarazada

Las mujeres embarazadas con TB pueden ser clasificadas en tres estadios según su condición: exposición a la TB, infección tuberculosa latente e infección tuberculosa activa ¹³.

- **Exposición a TB:** la gestante está asintomática, con contacto conocido y con una PT/IGRAS negativo ¹³.
- **Infección tuberculosa latente:** la gestante está asintomática, tiene una PT/IGRAS positivo pero la radiografía de tórax es normal; estas pacientes no tienen la capacidad de transmitir la infección ^{13, 39}.

- **Infección tuberculosa activa:** la embarazada presenta manifestaciones clínicas compatibles con TB, radiografía con hallazgos sugestivos y PT/IGRAS positivos o identificación de *M. tuberculosis* en las pruebas microbiológicas ¹³.

Efectos en el embarazo

Los efectos de la TB en el embarazo dependen de diferentes factores, entre ellos: gravedad de la enfermedad, tiempo que toma el diagnóstico, existencia lesiones pulmonares avanzadas, presencia de TB extrapulmonar, fallas en el tratamiento y concomitancia con VIH ⁸.

Entre las complicaciones obstétricas reportadas están: abortos espontáneos, mortalidad perinatal, bajo peso al nacer, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, apgar bajo al nacer, anomalías congénitas y prematurés ^{3, 8, 14, 16, 24}.

Estas complicaciones son más frecuentes cuando tratamiento fue irregular o incompleto, cuando existen manifestaciones extrapulmonares y cuando el diagnóstico de TB es tardío en el embarazo; éste último constituye el factor independiente más importante de mortalidad ⁸.

Tuberculosis congénita

La TB congénita es una rara afección que afecta a los recién nacidos de madres con TB. Hasta la fecha se han reportado 600 casos, debido al tratamiento efectivo de la TB en la madre. La mayoría de casos reportados son secundarios a TB endometrial y miliar, donde la mortalidad se aproxima al 50%; siendo una gran proporción de los casos diagnosticados postmortem ^{14, 15, 17, 40}.

La transmisión feto-materna puede ser a través de la placenta, vena umbilical o por ingestión o aspiración del líquido amniótico. Después de la adquisición de la infección por

parte del feto, M. tuberculosis afecta inmediatamente el hígado, donde se desarrolla un foco primario o una serie de granulomas caseosos, que posteriormente viaja hacia los pulmones, próximo lugar de infección ^{8, 41}.

La tuberculosis suele ser difícil de distinguir de otras infecciones congénitas y neonatales, ya que comparten algunos síntomas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, pérdida de peso, dificultad respiratoria, hepatoesplenomegalia, anorexia, letargia y adenopatías ^{14, 15, 42}.

Para confirmar el diagnóstico, es necesario una historia clínica materna detallada y un alto índice de sospecha por parte del médico de la condición. Cuando el índice de sospecha es lo suficiente alto, se debe aplicar los criterios diagnósticos propuestos por Cantwell et al; si cumple con al menos un criterio mayor y uno menor, confirma la infección (Tabla 2) ⁴².

Tabla 2. Criterios diagnósticos de TB congénita⁴²

Criterios mayores	Lesiones tuberculosas
Criterios menores	- Lesiones en la primera semana de vida - Complejo primario hepático/granuloma caseoso demostrado por biopsia percutánea - TB documentada en la placenta o endometrio - Exclusión de infección adquirida en el periodo postnatal

Fuente: Adaptado de Cantwell M, Shehab Z, Costello A, Sands L, Green W. Brief report: Congenital tuberculosis. NEJM 1994;330(15):1051-4.

Posterior al cumplimiento de estos criterios, el paso siguiente es la realización de radiografía de tórax y el test de tuberculina, los cuales suelen ser positivos semanas después de la infección ¹⁶. La confirmación de TB congénita debe ser por medio de la identificación del bacilo tuberculoso por tinciones como Ziehl-Nielsen y el cultivo en muestras de aspirado gástrico u otros líquidos corporales, ya que el recién nacido no tiene la capacidad de expectorar ¹⁴.

Tratamiento de tuberculosis en el embarazo

El esquema tradicional de tratamiento de TB es seguro en mujeres en estado de embarazo ²¹. Este manejo va a depender del estado de la enfermedad (latente o activa) y del perfil de resistencia del microorganismo a los medicamentos ⁸.

En el estado de enfermedad latente, se recomienda el uso de isoniazida ante parto a una dosis de 5mg/Kg/día con una dosis máxima de 300 mg por 9 meses, siempre y cuando exista una reacción a la prueba de tuberculina mayor a 15 mm sin tratamiento previo, mayor a 10 mm si proviene de un lugar endémico o de 5 mm si es VIH positivo o tubo un contacto reciente ^{10, 14, 17, 43}.

El tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa, es semejante al de la mujer no embarazada. En términos generales el manejo consta de dos fases, en la primera denominada de iniciación, se utilizan cuatro medicamentos como rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), y Etambutol (E) diariamente por dos meses, seguido por la fase de continuación, donde se utilizan dos medicamentos (RH) tres veces por semana, por los siguientes cuatro meses ^{4, 16}. (Tabla 3)

Tabla 3. Tratamiento de tuberculosis activa en mujeres embarazadas

Estadio del tratamiento		
Medicamentos	Fase de iniciación (Dosis diaria)	Fase de continuación (Dosis 3/semana)
Rifampicina (R)	8-12 mg/Kg (Máxima 600 mg)	8-12 mg/Kg (Máxima 600 mg)
Isoniazida (H)	4-6 mg/Kg (Máxima 300 mg)	8-12 mg/Kg (Máxima 900 mg)
Pirazinamida (Z)	20-30 mg/Kg (Máxima 2,5 gr)	
Etambutol (E)	15-20 mg/Kg (Máxima 2,5 gr)	

Fuente: Adaptado de Ministerio de Salud y Protección Social. Actualización de los lineamientos para el manejo pragmático de Tuberculosis y Lepra en Colombia 2015; 1-30.

Primera línea de tratamiento:

- **Rifampicina (R):** Es una rifamicina bactericida, que actúa uniéndose a la subunidad β de la ARN polimerasa ADN dependiente, evitando así el inicio de la transcripción.⁴³⁻⁴⁴ Éste antibiótico es considerado inductor enzimático del citocromo P450, por lo que produce un aclaramiento acelerado de los anticonceptivos orales, llevando a embarazos no deseados en mujeres con tuberculosis.^{17, 41}

Éste medicamento es categoría C en el embarazo, y aunque se ha reportado una incidencia de anomalías fetales del 1,8%, su uso es considerado de primera línea durante la gestación y la lactancia materna.^{16-17, 41}

Entre los efectos adversos más importantes se encuentran cambio de color en fluidos corporales, flushing, eventos hemorrágicos (Suplementar con vitamina K) y con una menor frecuencia fiebre, náuseas, vómito y hepatitis.^{14, 21, 44}

- **Isoniazida (H):** Es un medicamento bactericida categoría C, que actúa evitando la formación de pared celular, en especial de ácidos micólicos, contrarrestando así la división rápida del microorganismo.

Se obtienen niveles similares tanto en la madre como en el feto, debido a la capacidad que tiene de atravesar la placenta⁸. Puede originar un efecto desmielinizante en el feto, por lo que se debe administrar conjuntamente piridoxina (vitamina B6)^{8,16,21}.

El efecto principal efecto adverso a tener en cuenta con el uso de éste medicamento es la hepatitis, la cual se presenta en el 10 – 25 % de las pacientes^{43,44}, por lo que es necesario realizar un seguimiento periódico mediante pruebas hepáticas^{14,16}.

- **Pirazinamida (Z):** El mecanismo de acción de éste medicamento es la inhibición de la ácido graso sintetasa I, lo que produce una alteración alterando el metabolismo del microorganismo; comparado con la ri-

fampicina e isoniazida, éste antituberculoso presenta una menor actividad bactericida⁴⁴.

- **Etambutol (E):** El mecanismo de acción de este medicamento es la alteración de la síntesis de los componentes de la pared celular como el arabinogalactam y ácidos micólicos; además tiene como característica fundamental que cruza libremente la placenta⁴⁴.

Debido a que es el único medicamento categoría B en el embarazo, se han reportado bajas tasas de malformaciones oculares en fetos que recibieron la terapia en el primer trimestre; en cuanto a efectos adversos maternos una cohorte de casos demostró un aumento en la frecuencia de desórdenes depresivos^{3, 17, 45}.

En resumen los cuatro medicamentos utilizados como primera línea (R, H, Z, E) pueden ser usados en las mujeres embarazadas con tuberculosis activa, ya que son considerados seguros durante la gestación, debido a la poca asociación con malformaciones en humanos, a la alta tasa de éxito del tratamiento temprano y la disminución de las principales complicaciones obstétricas, maternas y fetales^{17, 21}. Por tal motivo, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio de éste tratamiento, el riesgo de no de tratar a una gestante con estos medicamentos por los posibles efectos de los antituberculosos en el feto es mucho mayor que el mismo tratamiento de la tuberculosis activa⁸. Por último, es importante resaltar que estos medicamentos son seguros en la lactancia¹⁰.

Tratamiento de segunda línea:

Si después del tratamiento con los antituberculosos de primera línea no hay una respuesta adecuada, rara vez se usan los medicamentos de segunda línea debido a la alta probabilidad de efectos deletéreos sobre el feto; por lo que algunos autores han recomendado la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) como última medida^{10, 14, 46}.

- **Aminoglicosidos:** Hacen parte del tratamiento de segunda línea para la TB, pero no están recomendados para el manejo en las gestantes debido a un alto potencial ototóxico en el feto^{3,16,21,44}.
- **Fluoroquinolonas:** Son una familia de antibióticos que inhibe la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV. Al usar este medicamento se debe poner especial atención con el sistema musculo esquelético del feto, debido a que pueden aparecer malformaciones y daños en el cartílago articular^{16,44}.
- **Macrólidos:** Inhiben la subunidad ribosomal 50S y de ellos la claritromicina es un medicamento activo contra M. tuberculosis. Con respecto a la seguridad del medicamento, existen reportes de tasas de malformaciones y de abortos espontáneos entre el 2.3% y 14 % respectivamente; por lo que no son recomendados para el manejo de ésta enfermedad en las gestantes⁴⁴.
- **Etionamida:** Es un medicamento de segunda línea que ha mostrado un efecto deletéreo en el sistema nervioso central y sistema esquelético en estudios en animales²⁴.

Seguimiento:

Con respecto al seguimiento de las pacientes en tratamiento, se recomienda una radiografía de tórax al inicio, a los dos meses siguientes y al finalizar el tratamiento. Adicionalmente la realización de pruebas de función hepática y baciloscopias cada mes están indicadas^{10,14,41}.

Tuberculosis MDR

Un microorganismo multidrogo resistente, es definido por la OMS como aquel que no

responde al tratamiento con dos medicamentos de primera línea como la isoniazida y la rifampicina, los cuales son los medicamentos más potentes para el manejo de la TB^{5,47-51}.

Las mujeres embarazadas con un microorganismo MDR tienen un pronóstico limitado si no son tratadas adecuadamente⁸. Las opciones de tratamiento con los fármacos de segunda línea son limitadas, debido a que traen consigo mayores riesgos para la madre y el feto; por ejemplo, los aminoglicosidos afectan la salud de la madre y el feto, aumentando el riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad cuando son administrados, al igual que las fluoroquinolonas que son potencialmente deletéreas para el sistema músculoesquelético^{5,10,44}.

Como medida desesperada, se ha planteado la IVE embarazo como opción de tratamiento, decisión con la que la mayoría de las madres no estarían de acuerdo, por lo que se debe instaurar el tratamiento lo más rápido posible teniendo en cuenta los posible efectos adversos, o por el contrario retrasar el tratamiento para el segundo semestre y así disminuir la probabilidad de estos. Si instaurado el tratamiento no hay mejoría, la posibilidad de IVE debe ser considerada^{10,38,46}.

En un estudio realizado en Perú con 38 mujeres embarazadas con TB MDR las cuales fueron tratadas con medicamentos de segunda línea, el 60% fueron curadas, el 10,5 % murieron por tuberculosis, el 2,6 % murió por otras causas, el 5,2 % experimentaron falla en el tratamiento y el 21% de las mujeres manifestaron complicaciones en el embarazo⁵⁰.

Literatura citada

1. Daniel TM. **The history of tuberculosis.** *Respir Med* 2006; 100(11):1862–70.
2. Instituto Nacional de Salud INS. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: **Tuberculosis** 2014;1–36.
3. Oluwashola C, Ayodeji F, Omiyale O, Venyo AK. **Tuberculosis in Pregnancy : A Review of Literature** *Nov Sci Int J Med Sci* 2013; 3(4):333–8.
4. Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia. **Circular Externa 0007 de 2015.** Bogotá DC: Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia; 2015.
5. Bates M, Ahmed Y, Kapata N, Maeurer M, Mwaba P, Zumla A. **Perspectives on tuberculosis in pregnancy.** *Int J Infect Dis* 2015; 32(2015):124–7.
6. World Health Organization. **Global Tuberculosis Report 2015.** Geneva: WHO; 2015.
7. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller, MA. **Microbiología médica.** 6a ed. Barcelona: Elsevier Ltd 2009; 277–281.
8. Loto OM, Awowole I. **Tuberculosis in pregnancy: A review.** *J Pregnancy* 2012; 2012:3792721.
9. Brown J, Capocci S, Smith C, Morris S, Abubakar I, Lipman M. **Health status and quality of life in tuberculosis.** *Int J Infect Dis* 2015; 32(2015):68–75.
10. Mathad JS, Gupta A. **Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management, and Research Gaps.** *Clin Infect Dis* 2012; 55(11):1532–49.
11. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. **Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease.** *Lancet Glob Heal* 2014; 2(12):710–6.
12. Bates M, Ahmed Y, Kapata N, Maeurer M, Mwaba P, Zumla A. **Perspectives on tuberculosis in pregnancy.** *Int J Infect Dis* 2015; 32:124–127.
13. Baquero-Artigao F, Mellado M, del Rosal TT, Nogueira A, Goncá A, de la Calle M. **Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita.** *An Pediatr* 2015; 83(4):285. e1–e8.
14. Morales D, Fernández S. **Tuberculosis en embarazo y repercusiones neonatales.** *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica* 2013; 70(606):319–23.
15. Macedo MA, Flores C, Rodríguez DS, Martínez GT, Gutiérrez OV, Eduardo C. **Perinatal commitment of pregnant with tuberculosis , Hospital Universitario “Dr . José Eleuterio González”, en Monterrey, Nuevo León, Mexico 2004-2012.** *Rev Fac Salud* 2013; 13:0–0.
16. Hiriart BJ, Varas CJ, Jiménez GJ. **Tuberculosis en el embarazo.** *Rev Obs Ginecol - Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2006; 1(2):140–4.
17. Molina RL, Diouf K, Nour NM. **Tuberculosis and the Obstetrician- Gynecologist : A Global Perspective.** *Rev Obstet Gynecol* 2013; 6(3):174–81.
18. Snider D. **Pregnancy and Tuberculosis.** *Chest* 1984; 86(3):10–3.
19. Scheafer G, Zervoudakis IA, Fuchs FF, David S. **Pregnancy and pulmonary tuberculosis.** *J Obstet Gynecol* 1975; 46(6):706–15.
20. Santín M, Navas E. **Tuberculosis in special populations.** *Enferm infecc Microbiol Clin* 2011; 29(Supl 1):20–5.
21. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Ravigliione M. **Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: Evidence for action for maternal, neonatal, and child health services.** *J Infect Dis* 2012; 205(SUP-PL 2):216–27.
22. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. **Risk of tuberculosis in pregnancy: A national, primary care-based cohort and self-controlled case series study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(7):779–84.
23. Wilson EA, Thelin TJ, Dilts PV. **Tuberculosis complicated by pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 1972; 115: 526–9.
24. Ormerod P. **Tuberculosis in pregnancy and the puerperium.** *Thorax* 2001; 56(6):494–9.
25. Hoffmann CJ, Variava E, Rakgokong M, Masonoke K, van der Watt M, Chaisson RE. **High Prevalence of Pulmonary Tuberculosis but Low Sensitivity of Symptom Screening among HIV-Infected Pregnant Women in South Africa.** *PLoS One* 2013; 8(4):8–12.
26. American Thoracic Society. **Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent tuberculosis infection.** *Am Thorac Soc* 2000; 161(3):221–47.
27. Centers for Disease Control and Prevention. **Screening for tuberculosis infection in high risk populations: recomendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis.** *MMRW* 1995; 44(No.RR-11):19–34
28. Cohn D, O'Brien R, Geiter, L. **Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.** *MMWR* 2000; 49(RR-6):1–51.
29. Jonnalagadda SR, Brown E, Lohman-Payne B, Wamalwa D, Farquhar C, Tapia K. **Consistency of mycobacterium tuberculosis-specific interferon-gamma responses in HIV-1-infected women during pregnancy and postpartum.** *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012; 2012:1–7.
30. Menzies D, Pai M, Comstock, G. **Meta-analysis : New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection : Areas of Uncertainty and Recommendations for Research.** *Ann Intern Med* 2007; 146:340–54.

31. Kowada A. **Cost effectiveness of interferon γ release assay for TB screening of HIV positive pregnant women in low TB incidence countries.** *J Infect* 2014; 68(1):32–42.
32. Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C, Spark P, Brocklehurst P. **Tuberculosis in pregnancy in the UK.** *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2009; 116(4):584–8.
33. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, Lawn SD. **Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review.** *BMC Infect Dis* 2014; 14(709):1–15.
34. Bates M, Ahmed Y, Chilukutu L, Tembo J, Cheelo B, Sinyangwe S. **Use of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosing pulmonary tuberculosis comorbidity and multidrug-resistant TB in obstetrics and gynaecology inpatient wards at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia.** *Tropical Medicine and International Health* 2013; 18(9):1134–40.
35. Cox HS, Mbhele S, Mohess N, Whitelaw A, Muller O, Zemanay W. **Impact of Xpert MTB/RIF for TB Diagnosis in a Primary Care Clinic with High TB and HIV Prevalence in South Africa: A Pragmatic Randomised Trial.** *PLoS Med* 2014; 11(11):1–12.
36. Harapan H, Fitra F, Ichsan I, Mulyadi M, Miotto P, Hasan NA. **The roles of microRNAs on tuberculosis infection: Meaning or myth?** *Tuberculosis* 2013; 93(6):596–605.
37. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. **Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults.** *Cochrane database Syst Rev* 2014; 1(1):1–165.
38. Centers for Disease Control and Prevention. **Availability of an assay for detecting Mycobacterium tuberculosis, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use - United States, 2013.** *MMWR* 2013; 62(41):821–7.
39. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye D. **Tuberculosis.** *The Lancet* 2003; 362(9387): 887–899.
40. Diaz M, Cordero J, Gutierrez M, Conde Y. **Tuberculosis congénita: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura.** *Rev Soc Bol Ped* 2015; 54(1):14–7.
41. Mnyani CN, McIntyre JA. **Tuberculosis in pregnancy.** *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2011; 118(2):226–31.
42. Cantwell M, Shehab Z, Costello A, Sands L, Green W. **Brief report: Congenital tuberculosis.** *N Engl J Med* 1994; 330(15):1051–4.
43. Centers for Disease Control and Prevention. **Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen With Direct Observation to treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection.** *MMWR* 2011; 60(48):1641–72.
44. Bothamley, G. **Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations.** *Drug Saf* 2001; 24(7):553–65.
45. Yen YF, Chung MS, Hu HY, Lai YJ, Huang LY, Lin YS. **Association of Pulmonary Tuberculosis and Ethambutol With Incident Depressive Disorder.** *J Clin Psychiatry* 2015; 76(4):505–11.
46. Shin S, Guerra D, Rich M, Seung KJ, Mukherjee J, Joshep K. **Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases.** *Clin Infect Dis* 2003; 36(8):996–1003.
47. Bantubani N, Kabera G, Connolly C, Rustomjee R, Reddy T, Cohen T. **High rates of potentially infectious tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among hospital inpatients in KwaZulu Natal, South Africa indicate risk of nosocomial transmission.** *PLoS One* 2014; 9(3):1–7.
48. Ormerod LP. **Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Epidemiology, prevention and treatment.** *Br Med Bull* 2005; 73-74:17–24.
49. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PP, Chiang CY. **Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials* 2014; 15(353):1–10.
50. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D. **Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru.** *Clin Infect Dis* 2009; 48(10):1413–9.
51. Hillery N, Groessl EJ, Trollip A, Catanzaro D, Jackson L, Rodwell TC. **The Global Consortium for Drug-resistant Tuberculosis Diagnostics (GCDD): design of a multi-site, head-to-head study of three rapid tests to detect extensively drug-resistant tuberculosis.** *Trials* 2014; 15(434):1–13.

