

TUBERCULOSIS

Sumario

- Introducción
- Definición
- Epidemiología
- Transmisión
- Etiopatogenia
- Aspectos clínicos
- Pruebas diagnósticas
 - o Infección tuberculosa
 - o Tuberculosis activa
- Tratamiento
 - o Agentes antituberculosos
 - Isoniazida
 - Pirazinamida
 - Rifamicinas
 - Etambutol
 - Capreomicina
 - o Regímenes terapéuticos
 - Tratamiento profiláctico
 - Tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa
 - Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales
 - Retratamiento
 - Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar
 - Tratamiento de la tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos
- Control y seguimiento del pacientes tuberculoso
- El papel del farmacéutico en la lucha contra la tuberculosis
 - o El farmacéutico como profesional de la salud pública
 - o El farmacéutico y la labor asistencial individualizada
- Bibliografía

Introducción

En 2015 se registraron 580.000 casos y 250.000 muertes relacionadas con la tuberculosis. Además, solo se administró tratamiento a 125.000 afectados, la mitad de los cuales fallecieron. Según Margaret Chan, Directora General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la investigación sobre la tuberculosis multirresistente es una prioridad absoluta para la OMS y para el mundo. En los últimos 50 años, solamente dos nuevos antibióticos para tratar la tuberculosis multirresistente han llegado a la última fase de investigación clínica (Fase III), y se necesitará más financiación para completar el proceso y obtener otras pautas terapéuticas eficaces. Por ello, la tuberculosis multirresistente y la investigación sobre esta enfermedad formarán parte de los temas a tratar en la Conferencia Ministerial de la OMS sobre la tuberculosis que tendrá lugar en Moscú en noviembre de 2017; además, en se celebrará una reunión de alto nivel sobre la tuberculosis coincidiendo con la Asamblea General de las Naciones Unidas en 2018.

Pese a esta situación preocupante, la OMS estima que el diagnóstico y tratamiento eficaces de la tuberculosis han permitido salvar 43 millones de vidas entre 2000 y 2014 en todo el mundo, habiendo disminuido su incidencia en un promedio de un 1,5% por año desde 2000; es decir, actualmente es un 18% menor que en 2000. A nivel mundial, la tasa de éxito terapéutico en las personas con diagnóstico reciente de tuberculosis fue del 86% en 2013, nivel que se ha mantenido desde 2005. Sin embargo, esta tasa es inferior en algunas regiones, como América y Europa.

Con todo, la tuberculosis sigue siendo una de las mayores amenazas para la salud pública mundial. En 2014, 1,5 millones de personas (1,1 millones VIH-negativas y 0,4 millones VIH-positivas) fallecieron a consecuencia de esta enfermedad: 890.000 hombres, 480.000 mujeres y 140.000 niños. En ese año, se estima que enfermaron de tuberculosis 9,6 millones de personas (5,4 millones de varones, 3,2 millones de mujeres y 1,0 millón de niños), de las que un el 12% eran VIH-positivas; en realidad, el número de casos oficialmente notificados a la OMS, fue de alrededor de 6 millones, lo que representa menos de dos tercios (el 63%) de los casos estimados. De los 480.000 casos estimados de tuberculosis multirresistente que se registraron en 2014, solo una cuarta parte (123.000) fueron detectados y notificados.

El **Día Mundial de la Tuberculosis** (*World TB Day*), que se celebra el 24 de marzo de cada año, fue establecido con el fin de concienciar a la población de que la tuberculosis sigue siendo una epidemia en la mayor parte del mundo. La fecha conmemora el día de 1.882 en que **Robert Koch** anunció a la comunidad científica el descubrimiento de la causa de la enfermedad, el *bacilo de la tuberculosis*. En el momento de este anuncio, la tuberculosis era responsable de una de cada siete muertes en el mundo.

En España, un reciente estudio ha mostrado que el coste asociado al tratamiento de la tuberculosis es 51,5 millones €, con un coste medio por paciente de 10.263 € (± 14.962), representando los costes directos el 87% del total (59% de estos por hospitalizaciones), mientras que los indirectos se correspondían con el 13% restante (25% de los cuales atribuidos a reducción de la productividad laboral). Una consecuencia de la desagregación de costes es que debería evitarse en la medida de lo posible los ingresos hospitalarios por tuberculosis y limitarlos a aquellos supuestos recomendados en las diferentes guías (casos graves o

complicaciones o cuando no es posible el aislamiento domiciliario). Por ello, una estrategia basada en reducir estancias hospitalarias reduciría los costes, como se ha observado en algunas zonas en que se ha llevado a cabo, reduciendo este concepto hasta el 34%; en caso de generalizar este hecho, el ahorro alcanzaría hasta 14 millones €. Otra posible estrategia podría ser la de acortar el tiempo de baja laboral, puesto que incrementa significativamente el coste; sin embargo, dado que su objetivo es reducir la transmisión de la tuberculosis y que ésta es mucho menor a partir de las 3 semanas de tratamiento, no parece que pueda reducirse dicho tiempo de forma razonable. Por otro lado, la condición de inmigrante no incrementa de forma significativa el coste.

Los programas de tratamiento de observación directa, que aunque fuertemente recomendados hace unos años, actualmente representan un componente significativo del gasto, pero aumentan la efectividad; de hecho, está bien documentado que la efectividad de los mismos es bastante limitada, al no incrementar de forma significativa la persistencia al tratamiento pero sí el coste asociado.

Definición

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa transmisible causada por las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, de evolución crónica y caracterizada por la formación de granulomas o nódulos en los tejidos infectados. Aunque puede afectar prácticamente a cualquier órgano, la tuberculosis pulmonar constituye un 75% de todas las formas de tuberculosis y es la que contribuye de forma fundamental a la transmisión y, por lo tanto, al mantenimiento de la enfermedad tuberculosa. Los nódulos, denominados **tuberculomas**, son redondeados, de color blanco amarillento y duros durante su evolución, que se reblandecen y adquieren el aspecto y consistencia de pus. Los tuberculomas dan lugar a la *cavitación* (formación de cavernas) de los tejidos en donde aparecen, con la consiguiente pérdida de función del órgano afectado.

Existen evidencias paleológicas de tuberculosis vertebral en restos neolíticos precolombinos, así como en momias egipcias que datan aproximadamente del año 2400 a.C. Quizá la primera referencia recogida conocida se encuentre en el *Antiguo Testamento*, donde se menciona a la enfermedad que provocó una notable morbilidad al pueblo judío durante su estancia (como esclavos) en Egipto, una zona de gran prevalencia de la tuberculosis.

Es importante diferenciar dos conceptos distintos: infección y enfermedad tuberculosa. La *infección tuberculosa* se produce cuando el sujeto entra en contacto con *Mycobacterium tuberculosis*, desencadenándose en su organismo una respuesta inmune; estas personas no presentan síntomas ni hallazgos en la exploración física sugestivos de enfermedad, pero están infectadas. De éstos, un 5-10% desarrollará la enfermedad en algún momento de su vida.

Por su parte, la *enfermedad tuberculosa* viene definida por la presencia de síntomas y/o hallazgos en la exploración física del paciente sugestivos de enfermedad activa, y que serán variables en función de la localización de la enfermedad; las más frecuentes son: pulmonar, pleural, ganglionar, miliar, meníngea, osteoarticular, gastrointestinal y genitourinaria.

La tuberculosis puede considerarse según su transmisibilidad, **abierta**, cuando los bacilos son fácilmente exportables a otro sujeto (por ejemplo, la tuberculosis pulmonar o la que afecta a la piel con heridas abiertas), o **cerrada**, en que los bacilos no son accesibles y, por tanto, no transmisibles. Cuando la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch) se localiza en los pulmones, se denomina **tuberculosis pulmonar** (75 % de todos los casos de tuberculosis), aunque la infección puede extenderse a otros tejidos (cerebro, riñones o huesos), denominándose entonces **tuberculosis extrapulmonar**. Otras especies de *Mycobacterium*, como *M. bovis* o *M. caprae*, son patógenos propios de animales, pueden ocasionar en el ser humano la denominada **tuberculosis digestiva**, mediante la ingestión de alimentos infectados.

Según su respuesta al tratamiento farmacológico, aquella que no responde a los tratamientos convencionales de primera línea es denominada **tuberculosis multirresistente** (TB-MR o MDR, *multidrug-resistant*), e incluso se ha establecido una segunda categoría, la **tuberculosis ultrarresistente** (TB-UR o XDR, *extensively drug-resistant*), causada por bacterias resistentes tanto a fármacos de primera como de segunda línea. La OMS calcula que entre 2011 y 2015 se han producido más de 2 millones de nuevos casos de tuberculosis multirresistente.

Epidemiología

La tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbimortalidad en muchos países y un importante problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que un tercio de la población mundial está infectado, representando un reservorio que condiciona que se produzcan anualmente millones de casos nuevos. Sin embargo, este problema de salud presenta todavía marcadas diferencias regionales y nacionales; en los países de renta baja casi toda la población está infectada y el 80% de las personas infectadas tiene menos de 50 años. Contrariamente, en los países de renta alta, menos de un 20% de la población está infectada y la mayoría de ellos son personas mayores de 50 años, muchos de ellos emigrantes procedentes de áreas endémicas. Los **factores de riesgo** que las hacen más propensas a enfermar pueden agruparse en cuatro grandes categorías:

- **biológicos** (enfermedades diversas, VIH y otras inmunodepresiones, deficiencia de vitamina D, factores genéticos);
- **conductuales** (tabaquismo, alcoholismo, otras toxicomanías);
- **sociales** (viviendas insalubres, pobreza, problemas sanitarios, instituciones cerradas)
- **ambientales** (silicosis, asbestosis).

Según la OMS, en 2014 se registró un incremento acusado en el número de notificaciones de tuberculosis en el mundo por primera vez desde 2007. El total anual de nuevos casos de tuberculosis, que había sido de alrededor de 5,7 millones hasta 2013, ascendió a algo más de 6 millones en 2014 (un incremento del 6%), aunque este incremento se debió principalmente a una regularización administrativa, ya que aumentó en un 29% el número de notificaciones en India tras la introducción de la obligatoriedad de la notificación en mayo de 2012, el establecimiento de un sistema nacional de información en línea en junio de 2012 y la intensificación de los esfuerzos por hacer participar al sector sanitario privado. En este sentido, India presentó el 27% de las notificaciones mundiales de tuberculosis en 2014.

De los 9,6 millones de nuevos casos de tuberculosis registrados en 2014, la OMS informa que el 58% proceden de las regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental; en concreto, los tres países más afectados son India, Indonesia y China, con el 23%, el 10% y el 10% del total mundial, respectivamente. Se calcula que el 3,3% de los nuevos casos mundiales de tuberculosis y el 20% de los tratados anteriormente tienen tuberculosis multirresistente (TB-MR), cifras que han cambiado poco en los últimos años. La cifra estimada de fallecidos por TB-MR en 2014 fue de 190.000. El número de casos detectados en todo el mundo (123.000) representa solo el 41% de esta estimación mundial, y solo el 26% de los 480.000 casos incidentes de TB-MR que, según las estimaciones, hubo en 2014. En 2015 se han notificado casos de tuberculosis ultrarresistente (TB-XR) en 105 países. Se calcula que el 9,7% de los casos de TB-MR tienen TB-XR. Según las estimaciones, 1,2 millones (el 12%) de los 9,6 millones de personas que enfermaron de TB en el mundo en 2014 eran VIH-positivos. El 74% de estos casos se registró en la Región de África. Las muertes de casos de TB asociada al VIH alcanzaron un máximo de 570.000 en 2004 y descendieron hasta 390.000 en 2014 (reducción del 32%).

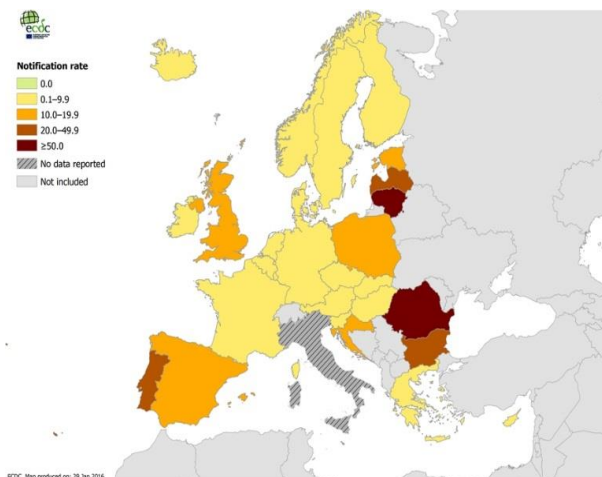
En **España**, como en otros países, la epidemiología de la tuberculosis estuvo muy influenciada en los años ochenta y noventa por la epidemia de VIH. De hecho, hace tres décadas la tuberculosis era una enfermedad que se consideraba prácticamente erradicada en España; sin embargo, resurgió en los años 80 con el auge de las drogas inyectables y la aparición del VIH y, posteriormente, por la inmigración proveniente de países de alta incidencia. Los nuevos desafíos para el control de la tuberculosis en España, al igual que en otros países de Europa Occidental, tienen que ver con el cambio demográfico motivado por el incremento de la inmigración. En la actualidad, el 10% del total de la población española no ha nacido en el país y el 30% de los casos de tuberculosis corresponde a pacientes inmigrantes. Según el *Instituto de Salud Carlos III*, el número total de casos registrados en España (donde es una enfermedad de declaración obligatoria) durante 2015 fue de 4.704, lo que supone una tasa de 10,1 casos por 100.000 habitantes, de los cuales 3.510 (7,6) correspondieron a tuberculosis pulmonar (75%) y los restantes 1.094 (25%) correspondieron a casos extrapulmonares (con una tasa de prevalencia de 2,35 por 100.000 habitantes).

La distribución dentro de nuestro país es, sin embargo, muy diferente y puede alcanzar en algunas zonas concretas (por ejemplo, algunos barrios de Barcelona en los que se reúnen altas tasas de inmigración) una incidencia de 80 casos por cada 100.000 habitantes; en estas zonas de elevado índice de inmigración, pueden encontrarse porcentajes de entre un 30% y un 50% de enfermos inmigrantes. Algo similar ocurre en Melilla (29,0) y Ceuta (21,3), por su proximidad e intenso flujo migratorio con Marruecos. Por Comunidades Autónomas, las tasas más elevadas de tuberculosis (tanto en su forma pulmonar como en las extrapulmonares) por 100.000 habitantes en 2015 se registraron en Galicia (21,7), Aragón (14,6), País Vasco (11,8) y Cataluña (11,4). Por el contrario, las tasas más bajas se obtuvieron en Extremadura (1,4), Castilla La Mancha (6,5), Andalucía (7,1) y Canarias (7,2)

La mayor parte (75%) de los casos de tuberculosis se corresponden con la forma pulmonar, ya que en España, los Programas Nacionales de Erradicación de la Tuberculosis en el ganado bovino, que vienen desarrollándose desde los años 70, han reducido notablemente la prevalencia de la tuberculosis en el ganado (hasta un 1,8%) y, con ello, el riesgo de transmisión al hombre a través de los alimentos (leche o productos lácteos sin pasteurizar) y la prevalencia de tuberculosis digestiva de origen zoonótico (actualmente sólo del 0,8%).

Según el *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, cada año se diagnostican alrededor de 9,4 millones de casos en el mundo, el 18% de los cuales aproximadamente morirán. Una persona con tuberculosis activa no tratada infecta a una media de 10 a 15 personas al año, Para una prevalencia mundial global de 140 casos por 100.000 habitantes, las zonas más afectadas son África (350) y Sudeste Asiático (180), mientras que en el extremo contrario se sitúa Europa y América. Por lo que respecta a la Unión Europea (12,8 en 2014), tiende a concentrarse en los países del Este, especialmente en la zona báltica: Polonia (17,6), Estonia (18,7), Letonia (38,0) y Lituania (54,6), aunque la tasa más alta de la UE se da en Rumanía (79,7), con valores también elevados en Bulgaria (25,8).

La *renta per capita* parece ser un elemento determinante, pero hay otros factores que favorecen la incidencia de tuberculosis son la inmigración de sujetos procedentes de países con alta endemia (como ocurre en España), el impacto de la tuberculosis multirresistente (preocupante, por ejemplo, en la Federación Rusa) y la falta de programas eficaces de control, ya sea por falta de medios en países en vías desarrollo o por falta de notificación en el mundo desarrollado.



En la **Unión Europea**, las tasas de tuberculosis están entre las más bajas del mundo y el número de nuevos casos está disminuyendo con una cadencia de alrededor del 5% cada año, aunque la situación varía de un país a otro. En los países con pocos casos (baja incidencia), la tuberculosis tiende a concentrarse entre los grupos socialmente vulnerables (como las personas sin hogar), mientras que en los países con tasas persistentes elevadas de tuberculosis, ésta afecta a la población de forma más transversal.

Figura 1. Prevalencia (número de casos anuales notificados) de tuberculosis la UE/EEA (Fuente: ECDC).

País	2010	2014	Variación
Islandia	6,9	2,5	-63,8%
Luxemburgo	5,8	4,4	-24,1%
Grecia	4,4	4,7	6,8%
Finlandia	5,9	4,8	-18,6%
Chipre	7,4	4,8	-35,1%
Chequia	6,4	4,9	-23,4%
Holanda	6,4	4,9	-23,4%
Alemania	5,4	5,6	3,7%
Dinamarca	6,6	5,7	-13,6%
Eslovaquia	8,1	6,2	-23,5%
Noruega	6,9	6,4	-7,2%
Italia	7,9	-	-
Austria	8,3	6,8	-18,1%
Irlanda	9,2	6,9	-25,0%
Suecia	7,1	6,9	-2,8%
Eslovenia	8,4	7,0	-16,7%
Francia	7,9	7,4	-6,3%
Hungría	17,4	8,6	-50,6%
Bélgica	10,0	8,6	-14,0%
Malta	7,7	10,8	40,3%
España	15,6	10,9	-30,1%
Gran Bretaña	13,4	11,0	-17,9%
Croacia	16,2	11,7	-27,8%
EU/EEA	15,0	12,8	-14,7%
Polonia	19,7	17,6	-10,7%
Estonia	25,0	18,7	-25,2%
Portugal	25,7	21,3	-17,1%
Bulgaria	35,7	25,8	-27,7%
Letonia	44,1	38,0	-13,8%
Lituania	61,7	54,6	-11,5%
Rumanía	103,8	79,7	-23,2%

Las cifras ofrecidas por el ECDC indican que en 2014, se notificaron 58.008 casos de tuberculosis en 29 países de la Unión Europea y el Espacio Económico Ampliado (EEA: Islandia, Noruega, Suiza), excepto Italia (de la que no se dispone de datos para 2014), de los cuales un 71% correspondía a tuberculosis pulmonar. Las tasas de notificación están disminuyendo en la mayoría de los países, pero esta disminución es demasiado pequeñas como para prever la eliminación de la tuberculosis en 2050 en los países europeos de baja incidencia, tal como se había pronosticado hace algún tiempo. Un 27% de los casos de tuberculosis corresponden a personas de origen extranjero, la mayoría de ellos residentes en países de baja incidencia.

De los casos de tuberculosis informados, las dos terceras partes (66,4%) tenían entre 25 y 64 años, siendo la franja con notificación más alta de 25 a 44 años (16,5; 20,9 en varones y 12,0 en mujeres). En los varones, la tasa de notificación más elevada se observó entre los 45 a 64 años (22,1). La relación general entre hombres y mujeres fue de 1,8: 1.

De los 58.008 casos de tuberculosis notificados en 2014, un 70,4% nació en el país declarante o eran ciudadanos del país declarante, el 26,8% era de origen extranjero y el restante 2,8 % era de origen desconocido. Las proporciones de casos de tuberculosis de origen extranjero oscilaron entre menos del 1% en Bulgaria, Polonia y Rumania y más del 80% en Chipre, Islandia, Luxemburgo, Malta, Noruega y Suecia. Cuatro países (Francia, Alemania, España y Reino Unido) representaron el 75% de los casos de tuberculosis en personas de origen extranjero la UE/EEA.

Tabla 1. Tasa de tuberculosis por 100.000 habitantes en la UE/EEA (2010-4)

Se encontró que el 4,0% de los casos confirmados y con resultados de pruebas de susceptibilidad a los fármacos correspondía a tuberculosis multirresistente (TB-MR, MDR), aunque es más prevalente en los tres países bálticos (Estonia, Letonia y Lituania, entre un 12% y un 26%); esta tasa ha permanecido estable durante los últimos cinco años. Se notificó tuberculosis ultrarresistente a fármacos (TB-UR, XDR TB) en el 17,5% de los casos multirresistentes; es decir, aproximadamente el 1% de los casos microbiológicamente documentados son resistentes tanto a los fármacos de primera como de segunda línea. De todos los casos de tuberculosis con un estado conocido de VIH en la UE/EEA, el 4,9% estaban coinfectados con el virus. Sin embargo, en Letonia, Malta y Portugal, el porcentaje de casos coinfectados fue el 19,5%, el 17,1% y el 14,7%, respectivamente.

En cuanto al resultado del tratamiento, el ECDC indica que de los 56.189 casos de tuberculosis registrados en 2013 con un resultado de tratamiento (notificado en 2014), el 74,0% fueron tratados con éxito, un 7,6% fallecieron, un 1,2% experimentaron fracaso terapéutico, un 3,7% seguían en tratamiento en 2014 y el resto no fueron evaluados o se perdió su seguimiento. El éxito del tratamiento se logró en el 77,6% de los casos pulmonares nuevos y de recaída, en el 57,4% de los casos pulmonares previamente tratados (no recaídas), en el 40,7% de la tuberculosis multirresistente y el 34,0% de los casos de ultrarresistente.

Como se aprecia en la Tabla 1, la tasa de nuevos casos de tuberculosis ha descendido en un 15% en todo el ámbito de la UE/EEA. En **España**, el descenso ha sido del 30%, lo que ha permitido que nuestro país se encontrase en 2014 por debajo de la media europea (10,9 vs. 12,8), mientras que en 2010 estaba por encima (15,6 vs. 15,0).

Transmisión

El principal **reservorio** del bacilo tuberculoso es el ser humano enfermo o infectado y la fuente de contagio casi exclusiva es la persona enferma de tuberculosis respiratoria. En casi todos los casos, la **transmisión** se produce por vía aérea, tras la inhalación de bacilos tuberculosos contenidos en pequeñas partículas expulsadas por el paciente infectado al hablar, toser o estornudar y que son capaces de alcanzar el alveolo pulmonar. Otros mecanismos de transmisión como la vía digestiva, la urogenital, la cutáneo-mucosa o la materno-fetal (transplacentaria) son muy infrecuentes.

En general, la capacidad de **contagio** de un enfermo está determinada por la cantidad de bacilos presentes en las secreciones respiratorias, la intensidad y la frecuencia de la tos y la existencia de cavitación (cavernas) en el tórax. También aumentan el riesgo de infección el grado de intimidad y la duración de la exposición. Frente a lo que ocurre con el riesgo de **contagio** (adquirir la enfermedad), el de **enfermar** después de infectarse depende de factores endógenos, como la predisposición natural a la enfermedad y la eficacia funcional de la inmunidad celular. De hecho, la infección no implica necesariamente el desarrollo de enfermedad. A la cabeza de los factores de riesgo se sitúa la infección por VIH, aunque la silicosis, la diabetes, la inmunosupresión (patológica o farmacológica), la gastrectomía y la desnutrición deben ser tenidos en cuenta. También existe mayor susceptibilidad en los 5 primeros años de la vida, la adolescencia y la edad avanzada.

Tras la inhalación de las partículas infecciosas en un paciente sin contacto previo, las partículas más pequeñas que consiguen escapar de las defensas de la superficie de las vías

respiratorias llegan hasta los alvéolos pulmonares, donde la mayoría de las veces los macrófagos son capaces de eliminarlas por fagocitosis. Aproximadamente en el 5% de los casos, esta inmunidad es insuficiente para impedir el desarrollo de la enfermedad y se produce la denominada **tuberculosis primaria**; en otro pequeño porcentaje de casos, a pesar de conseguir el control de la infección inicial, no todos los bacilos son destruidos. Una persona presenta **infección tuberculosa latente** cuando la infección tuberculosa no progresa a enfermedad; está sana (sin signos o síntomas de enfermedad), pero tiene en su organismo bacilos tuberculosos vivos. El bacilo inactivo puede persistir durante años antes de reactivarse y producir **tuberculosis secundaria** (o posprimaria).

Etiopatogenia

El *Mycobacterium tuberculosis* es un microorganismo que se multiplica muy lentamente (una vez cada 24 horas en el organismo humano), en comparación con otros agentes infecciosos. Se trata de un microorganismo aerobio estricto, esto es, crece mejor en medios con una presión parcial de oxígeno relativamente alta, por lo que, aunque puede afectar a casi cualquier tejido, el parénquima pulmonar es el más frecuentemente afectado y, dentro de éste, particularmente las zonas más ricas en oxígeno como el lóbulo pulmonar superior y la región superior del lóbulo inferior.

Aunque las micobacterias en general pueden variar mucho en su morfología, desde formas cocoides pequeñas a largos filamentos, *M. tuberculosis* suele tener una morfología típica de bacilo delgado de forma recta o ligeramente curvada



(simulando un bastón) y su tamaño suele ser de 1-4 μ de largo por 0,3-0,5 μ de ancho; ocasionalmente, forma ramificaciones. Son bacilos *ácido-alcohol resistentes*, lo que facilita su visualización mediante la tinción de Ziehl Neelsen, apareciendo los bacilos de color rojo brillante sobre un fondo azul. Los bacilos tuberculosos son difíciles de teñir con la tinción de Gram, por lo que generalmente se observan como bacilos gram+ con tinción irregular.

Figura 2. *Mycobacterium tuberculosis*

Son bacilos no formadores de esporas, sin flagelos ni cápsula. La estructura celular de *M. tuberculosis* consta de una gruesa pared, separada de la membrana celular por el espacio periplásmico, con cuatro capas. La más interna es el glicopéptido o peptidoglicano con moléculas de N-acetilglucosamina y ácido-N-glucolilmurámico (en lugar del habitual N-acetilmurámico característico de las bacterias) con cortas cadenas de alanina; esta capa es la que le da forma y rigidez al bacilo. Externamente, hay otras 3 capas compuestas una por polímeros de arabinosa y galactosa, otra formada por ácidos micólicos y otra superficial formada por lípidos como los sulfolípidos, el *cord factor*, llamado así por su aparente asociación con la forma acordonada con que se agrupan las micobacterias virulentas, y los micósidos que son, al igual que los anteriores, glucolípidos. No difiere del resto de las

bacterias en cuanto al citoplasma y el ADN nuclear. Como ya se ha indicado, las micobacterias son aerobios estrictos, por lo que no crecen en ausencia de oxígeno.

El tiempo de duplicación de *M. tuberculosis* en condiciones óptimas de cultivo es de 15 a 18 horas, pero se requiere de 1 a 3 semanas para que se visualicen colonias en los medios de cultivo. Son muy resistentes a la desecación, pero el medio ambiente es capaz de afectarlos significativamente; por ejemplo, expuestos a la luz solar directa, los bacilos tuberculosos de los cultivos son destruidos en 2 horas; sin embargo, si estos están presentes en el esputo pueden permanecer viables durante periodos más largos. Las micobacterias son más resistentes a la desinfección con productos químicos que otros microorganismos no formadores de esporas, probablemente como consecuencia de su contenido en lípidos. Son sensibles al calor húmedo y por ello son destruidas por las temperaturas de pasteurización. Las mutaciones de *M. tuberculosis* se producen con muy baja frecuencia en comparación con otras bacterias, y son la base de la resistencia a los fármacos.

En un paciente sin contacto previo, el patógeno inhalado accede al árbol bronquial y se deposita más allá del sistema mucociliar, en un bronquiolo o un alveolo. Allí, mediante fagocitosis por los macrófagos epiteliales que le rodean, resistiendo sus mecanismos de destrucción, atraviesa la barrera epitelial. Si el macrófago no es capaz de destruirlo, el microorganismo se multiplica en el interior de la célula y a los 15-20 días se disemina a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático.

La degradación de algunos de estos microorganismos permite al macrófago presentar a los linfocitos T antígenos micobacterianos, activando así la respuesta inmune celular. Los linfocitos T específicos activados liberan interferón γ (IFN- γ), interleucina (IL)-2, IL-10 y otras citocinas, que facilitan la fagocitosis y destrucción del bacilo por los macrófagos activados. La respuesta inmune celular da lugar a un proceso inflamatorio crónico que en 2-3 semanas evoluciona a una lesión granulomatosa blanco-grisácea característica y, posteriormente, hacia la formación de un tuberculoma, con un centro necrótico, rodeado de macrófagos y linfocitos, y que constituye el foco primario de la infección.

Ésta es la fase en que se positiviza la prueba de la tuberculina y durante la que son asintomáticos y no infecciosos. Los bacilos, ya sean libres o incluidos en los macrófagos, acceden a los conductos linfáticos y, a través de ellos, a los ganglios linfáticos traqueobronquiales, donde dan lugar a nuevos granulomas. Al conjunto del foco primario calcificado y los granulomas ganglionares se le denomina *complejo de Ghon*, y es indicativo de reactivación del proceso. Al diseminarse, el microorganismo accede al esputo, y en ese momento el sujeto se convierte en infeccioso. El cuadro puede progresar afectando a zonas cada vez más extensas del tejido pulmonar. La diseminación hematógena permite acceder a casi cualquier órgano, pero lo hace significativamente a aquellos que están muy vascularizados (cerebro, meninges, hígado, riñón y médula ósea). Este cuadro deslocalizado es lo que se denomina **tuberculosis miliar**, como se ha indicado anteriormente.

Aspectos clínicos

La **tuberculosis pulmonar** supone tres de cada cuatro casos de tuberculosis, y es la que contribuye de forma fundamental a la transmisión y por tanto a la persistencia de la diseminación de la enfermedad tuberculosa, especialmente en lo que se refiere a las formas bacilíferas. Así pues, la *primoinfección* tuberculosa se localiza generalmente en los pulmones, aunque no implica necesariamente el desarrollo de la enfermedad, ya que la respuesta inmune

puede encapsular a los gérmenes; de hecho, en la mayoría de los casos evoluciona sin síntomas y se resuelve sin que el paciente lo note. Así pueden permanecer en estado latente durante años, pero pueden activarse en situaciones de inmunodepresión. Por otro lado, cuando aparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad tuberculosa son muy inespecíficas, superponibles a las de cualquier otra infección bacteriana pulmonar y consisten habitualmente en tos y fiebre de bajo nivel (febrícula).

Puede también aparecer un cuadro más grave con fiebre elevada, pérdida de peso y afectación extrapulmonar. El principal síntoma respiratorio que se observa en la tuberculosis activa es una tos productiva de larga evolución (generalmente el enfermo consulta cuando lleva más de 3 semanas tosiendo), con un esputo escaso y no purulento. Además, puede existir dolor torácico y, en ocasiones, presencia de sangre en el esputo (hemoptisis); esta última, es indicativa de enfermedad avanzada, aunque debe tenerse en cuenta que la sobreinfección de una caverna tuberculosa crónica por hongos del género *Aspergillus* (aspergiloma) puede ocasionar también hemoptisis, sin que haya necesariamente actividad del proceso tuberculoso. La pleuritis tuberculosa suele presentarse generalmente de forma unilateral y puede asociarse a dolor pleurítico agudo o recurrente. Es muy raro encontrar casos de hemoptisis grave, tal como sucede cuando hay afectación de una arteria pulmonar por la evolución de una caverna tuberculosa (*aneurisma de Rasmussen*).

La tuberculosis tras la reactivación es una enfermedad crónica, insidiosa y consuntiva que se manifiesta con pérdida de peso, sudores nocturnos y escasa fiebre. Si no se trata, la enfermedad evoluciona lenta pero progresivamente, aunque con periodos intermedios de bienestar relativo. En los periodos evolutivos se agrava cada vez más al parénquima pulmonar y la evolución hacia la muerte se produce en un periodo medio de 2,5 años; en este sentido, se estima que la tasa de mortalidad de la tuberculosis no tratada está en torno al 60%. El grado de extensión varía desde infiltrados mínimos hasta masivo con cavitaciones extensas. Las lesiones tuberculosas evolucionan hacia la necrosis central con caseificación y, si el material necrótico se vacía en los bronquios, aparece la cavitación, es decir, la formación de cavernas. Con el avance de la enfermedad se pierde la estructura del parénquima pulmonar, apareciendo fibrosis, pérdida de volumen y retracción del pulmón.

Como ya se ha comentado, la diseminación vía hematógica del bacilo puede dar lugar a formas de tuberculosis extrapulmonar que son mucho menos frecuentes: osteoarticular, genitourinaria, gastrointestinal, la forma diseminada o miliar, etc. Se habla de **tuberculosis postprimaria** cuando la enfermedad causada por la reactivación de bacilos que quedaron latentes en ganglios linfáticos o en otros órganos (por ejemplo, pulmones) desde la primoinfección. Puede ocurrir en cualquier órgano aunque la localización más frecuente, como ya se ha indicado, es la pulmonar (75%); por su parte, entre las formas de **tuberculosis extrapulmonar** las más comunes son:

- **Tuberculosis miliar** (por diseminación hematógica): se produce cuando el bacilo de Koch se disemina a los demás órganos a través de la sangre. Suele ser un cuadro de semanas de evolución con presencia de fiebre, sudoración nocturna y síndrome constitucional; aparición de adenopatías y lesiones cutáneas. No es muy frecuente y suele ocurrir en personas con la inmunidad deprimida (iatrogénica o patológica).

- **Tuberculosis ósea:** la columna, cadera y rodilla son las más frecuentemente afectadas. La afectación de cuerpos vertebrales produce principalmente dolor a nivel del disco intervertebral afectado.
- **Tuberculosis genitourinaria:** suele ser asintomática aunque puede presentar síndrome miccional (disuria o molestias al orinar, urgencia, dolor lumbar) y cuadro general con fiebre, astenia, y anorexia.
- **Tuberculosis meníngea (meningitis tuberculosa):** cuadro general de fiebre y astenia con posterior aparición de cefalea, rigidez de nuca, hipertensión endocraneal y signos focales neurológicos.
- **Tuberculosis ganglionar:** Si se afectan las cadenas ganglionares periféricas, se observa una tumefacción indolora bien delimitada, de localización predominantemente cervical y supraclavicular (escrófula). Con la progresión de la enfermedad pueden presentarse signos inflamatorios y trayectos fistulosos con drenaje de material caseoso.

Pruebas diagnósticas

Infeción tuberculosa

La prueba estándar es la **prueba de la tuberculina**, la cual pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso. Esta hipersensibilidad se adquiere, en la mayoría de los casos, después de una infección por *M. tuberculosis*, pero también puede ser ocasionada por la vacuna del *bacilo de Calmette-Guérin* (BCG) o por infección con micobacterias ambientales. La técnica más común para realizar la prueba de la tuberculina es la intradermorreacción, conocida como *técnica de Mantoux*.

En España está disponible la *Tuberculina PPD Evans®*, aunque ha tenido algunos problemas de suministro a finales de 2016 (así como en 2013, 2014 y parte de 2015), actualmente superados. La tuberculina es un derivado proteico purificado (PPD) procedente del lote RT 23, obtenido por el Instituto Serológico Statens de Copenhague, a partir de los cultivos filtrados por *Mycobacterium tuberculosis* de tipo humano. Cada vial de 1,5 ml de solución inyectable de Tuberculina PPD contiene 30 UT (unidades de tuberculina) equivalentes a 0,6 microgramos de tuberculina PPD del lote RT 23; cada dosis (0,1ml) contiene 2 UT = 0,04 microgramos de tuberculina PPD del lote RT 23. Debe practicarse según la técnica de Mantoux por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo, lejos de los vasos sanguíneos y en zonas con integridad cutánea (sin lesiones o escoriaciones en la piel). La solución debe administrarse lentamente y la forma de comprobar que la administración ha sido satisfactoria es la aparición de una pequeña pápula de 8-10 mm de diámetro, que desaparecerá en aproximadamente unos 10 minutos. Si no apareciese la pápula ello indicaría que la solución se ha inyectado de forma demasiado profunda o demasiado superficial, de manera que una parte significativa de la dosis se saldrá del sitio de inyección, por lo que debe repetirse la prueba en el otro brazo. Si se utiliza el mismo brazo, deberá separarse el lugar de inyección al menos 4 cm del primer lugar de inyección.

La prueba de la tuberculina debe realizarse a la población que presente mayor probabilidad de infección y que podrían beneficiarse de un tratamiento, así como en aquellos sujetos en los

que se sospeche enfermedad tuberculosa. La prueba es segura y fiable en la mujer gestante, no habiéndose documentado ningún efecto teratogénico; sin embargo, no se recomienda como una prueba de *screening* en el embarazo, dado que el embarazo en sí mismo no aumenta el riesgo infección tuberculosa. No obstante, en las siguientes situaciones está indicada la prueba en una **embarazada**:

- Síntomas sugestivos de tuberculosis.
- Infección por VIH u otras situaciones que aumentan el riesgo de tuberculosis.
- Contactos con personas con tuberculosis pulmonar o laríngea.
- Inmigrantes procedentes de áreas donde la tuberculosis tiene una incidencia alta.

Tras la vacunación con vacunas que contengan virus vivos (como la del sarampión, rubéola y parotiditis), puede producirse una reducción de la reacción. Esta reacción reducida puede dar lugar a falsos negativos. Por tanto, si la prueba de Mantoux no puede realizarse al mismo tiempo que la vacunación contra el sarampión, rubeola y parotiditis, la prueba se debe posponer de 4 a 6 semanas.

Según la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, las indicaciones generales para realizar la prueba de la tuberculina son:

- Convivientes y contactos íntimos con enfermos con tuberculosis
- Personas con radiografía de tórax con imágenes compatibles con tuberculosis no evolutiva
- Personas con sospecha clínica y/o radiológica de tuberculosis
- Personas que, si están infectadas, tienen un especial riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa, sobre todo:
 - o Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 - o Adictos a drogas por vía parenteral
 - o Silicosis
 - o Diabetes mellitus insulina-dependiente
 - o Enfermedades inmunosupresoras: leucosis, linfomas, neoplasias
 - o Terapia inmunosupresora prolongada
 - o Desnutrición: síndromes de malabsorción, gastrectomía, derivación intestinal
 - o Alcoholismo
 - o Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis
- Personas que, si están infectadas, constituyen un riesgo social y epidemiológico si desarrollan una tuberculosis activa:
 - o Cuidadores de guarderías infantiles
 - o Profesores de niños y jóvenes
 - o Personal sanitario (tología, pediatría, ancianos, inmunodeprimidos...)
 - o Personal de prisiones
 - o Otras profesiones y actividades de riesgo social (camareros, vendedores...)
 - o Marginados sociales
- Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos

- Personas procedentes de áreas del mundo donde la tuberculosis tiene una incidencia alta, particularmente las que residen en nuestro país desde hace menos de 5 años

La **interpretación de la prueba** se basa en la presencia o ausencia de una induración en el punto de inyección intradérmica. Una reacción positiva se define como una induración plana, desigual, ligeramente elevada con **un diámetro de al menos 5 milímetros**, rodeada de un área eritematosa, aunque solo debe valorarse la induración, no el eritema. El diámetro de la induración se mide de forma transversal al eje longitudinal del antebrazo. Las personas vacunadas con BCG se convierten en tuberculina-positivas al cabo de 4-8 semanas tras la vacunación, aunque en las personas de edad avanzada la respuesta puede aparecer de forma algo tardía, sin que esto no invalide su lectura.

Se considera positiva toda induración, producida en personas no vacunadas, igual o mayor a 5 mm, mientras que en la población vacunada con BCG hace menos de 10 años, la induración debe ser mayor o igual a 15 mm para considerarse positiva (no se dispone de un método para distinguir entre la reacción a la tuberculina causada por la vacunación con BCG y la causada por infecciones micobacterianas). **La prueba se estima como positiva en función del riesgo de tuberculosis dentro de la población del individuo a valorar:**

- **≥ 5mm:** pacientes VIH positivos, personas con casos recientes de tuberculosis (menos de dos años), evidencia radiológica de tuberculosis antigua, pacientes con trasplante de órgano sólido y otros pacientes con inmunosupresión (recibiendo el equivalente a más de 15mg/d de prednisona durante más de un mes), contactos íntimos con pacientes bacilíferos.
- **≥10mm:** Residentes o empleados de prisiones, residencias de ancianos, hospitales y otros centros sanitarios, centros de desintoxicación para toxicómanos y albergues para personas desamparadas; personas con patología considerada de riesgo tales como: silicosis, diabetes, insuficiencia renal crónica, neoplasias hematológicas, gastrectomizados o con *by-pass* intestinal, síndrome de malabsorción intestinal, bajo peso (considerado como un 10% o menos del peso ideal), cáncer (de cabeza o cuello y pulmón, especialmente); historia de utilización de drogas (cocaína, alcohol); usuarios de drogas por vía parenteral seronegativos para el VIH; inmigrantes (llegados hace menos de cinco años) de países con alta prevalencia; niños menores de 4 años o niños o adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo.
- **≥15mm:** Personas sin factores de riesgo para tuberculosis.

La administración previa de vacuna antituberculosa BCG al sujeto complica la interpretación de la prueba de la tuberculina debido a que puede producir falsos positivos, especialmente si la vacuna BCG se administró después del primer año de vida. No existe forma de poder diferenciar entre una reacción positiva por la vacuna BCG y una reacción positiva debida a una verdadera infección tuberculosa. Esto tiene especial relevancia en España, donde hay muchas personas que están vacunadas con BCG. De ahí, si la induración es menor de 15 mm se debe considerar como negativa siempre que no tengan ninguna de las situaciones antes comentadas.

La capacidad de respuesta a la tuberculina no permanece invariable durante toda la vida, ya que, aunque no llega a desaparecer, puede debilitarse con el tiempo. Este fenómeno se observa en pacientes de edad avanzada que contrajeron la infección en su juventud y en sujetos vacunados no infectados por *M. tuberculosis*, los cuales pueden tener una reacción negativa. Sin embargo, si se vuelve a realizar una nueva prueba en el siguiente año, pueden presentar resultado positivo como consecuencia de lo que se conoce como fenómeno *booster* (refuerzo), porque la primera prueba se habría comportado como un reforzador de la respuesta inmune. Dicho fenómeno *booster* es más frecuente en pacientes mayores de 55 años y puede presentarse también en personas vacunadas con BCG. Para no confundir el efecto de refuerzo con una conversión de la tuberculina, a los pacientes mayores y vacunados contra la TB que tengan una lectura negativa hay que realizarles una segunda prueba entre 7 y 10 días después, y el resultado de ésta será el que se tome como definitivo.

Con el objetivo de mejorar el diagnóstico, se han ido incorporando nuevas técnicas basadas en **la detección del interferón gamma liberado en sangre** (*interferon gamma release assay*, IGRA) como respuesta a la estimulación *in vitro* de los linfocitos T sensibilizados presentes en sangre periférica con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Estas técnicas, al utilizar antígenos más específicos, permiten discriminar a los individuos infectados por *M. tuberculosis* de los vacunados por BCG y de los infectados por otras micobacterias. Además, incorporan controles para detectar anergia que permiten excluir falsos negativos. En la Figura 3 se muestra el algoritmo de utilización e interpretación de los resultados de la prueba de la tuberculina en combinación con las técnicas IGRA propuesto por la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC) y la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR).

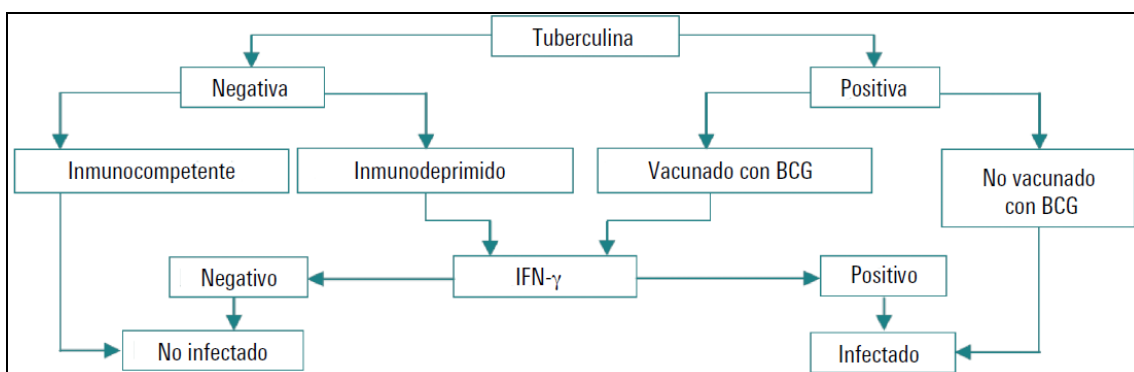


Figura 3. Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de tuberculina y las técnicas de determinación del interferón gamma (IFN-g) para el diagnóstico de la infección tuberculosa.

Tuberculosis activa

El **diagnóstico microbiológico** convencional de la tuberculosis se sustenta en las siguientes técnicas:

- **Baciloscopia.** Se han de obtener al menos tres esputos seriados de buena calidad (primer esputo de la mañana de tres días consecutivos) para baciloscopia. La demostración de bacilos ácido alcohol resistentes en preparaciones teñidas mediante la técnica de Ziehl-Neelsen continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis por su sencillez, rapidez, reproducibilidad en todos los ámbitos y bajo coste.
- **Cultivo de las micobacterias.** Único método que puede asegurar con certeza la existencia de tuberculosis, si se acompaña de identificación, y el único que es completamente válido para evaluar el seguimiento del paciente y garantizar su curación. Tiene, además, la importante ventaja de una mayor sensibilidad que la baciloscopia. El inconveniente de la larga espera necesaria para obtener el resultado (hasta 4 semanas o incluso más) pero, en cambio, permite realizar pruebas de sensibilidad del aislado clínico a los diversos antimicrobianos.
- **Identificación de especie.** La identificación de especie confirma el diagnóstico de tuberculosis al permitir diferenciar el complejo *M. tuberculosis* del resto de micobacterias. La identificación puede efectuarse por técnicas bioquímicas, por cromatografía y por sondas génicas. Actualmente, se dispone de sistemas de detección de ácidos nucleicos de aplicación directa sobre muestras clínicas que en menos de 2 horas permiten detectar *M. tuberculosis* a partir de muestras clínicas y determinar la resistencia a la rifampicina, como marcador subrogado de multirresistencia.
- **Pruebas de susceptibilidad a fármacos.** El antibiograma es la técnica de referencia para la detección in vitro de las resistencias a los fármacos de primera línea en las muestras aisladas. Este método también tiene el mismo inconveniente que los cultivos, ya que precisa un periodo de incubación de 4-8 semanas.

La detección exacta y rápida de la tuberculosis y la resistencia a los fármacos para la tuberculosis son decisivas para mejorar la asistencia al enfermo y reducir la transmisión de la infección. La **prueba MTB/RIF Xpert®** es un método automatizado basado en la reacción de la polimerasa en cadena que permite en menos de dos horas detectar la presencia de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* y, en su caso, informa sobre su susceptibilidad a la rifampicina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó su uso en 2011.

Una revisión sistemática (Steingart, 2014) ha concluido que en adultos con presunta tuberculosis, con o sin infección por VIH, la MTB/RIF Xpert® es sensible y específica; en comparación con la microscopía de frotis, aumenta de forma significativa la detección de la tuberculosis entre los casos confirmados mediante cultivo. La MTB/RIF Xpert® tiene una sensibilidad mayor para la detección de la tuberculosis en pacientes con frotis positivo en comparación con aquellos con frotis negativo; no obstante, esta prueba puede ser valiosa como una prueba adicional posterior a la microscopía de frotis en los pacientes en los que

anteriormente el frotis fue negativo. Para la detección de resistencia a la rifampicina, la MTB/RIF Xpert® proporciona resultados exactos y puede permitir un rápido inicio del tratamiento antituberculoso, mientras se esperan los resultados del cultivo convencional y de las pruebas convencionales de sensibilidad a los fármacos basadas en el cultivo.

Por su parte, la prueba **Genotype® MTBDRsl (MTBDRsl)** es la única prueba molecular disponible comercialmente para detectar resistencia a las fluoroquinolonas (ofloxacina, moxifloxacina y levofloxacina) y los fármacos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina y capreomicina) en pacientes con tuberculosis multirresistente. En general, puede usarse como una prueba inicial para la resistencia a los fármacos de segunda línea, aunque cuando la prueba presenta un resultado negativo, es preciso realizar la prueba convencional. En este sentido, la prueba MTBDRsl no detecta aproximadamente uno de cada cinco casos de tuberculosis resistente a las fluoroquinolonas, y no detecta aproximadamente uno de cada cuatro casos de resistencia a los fármacos inyectables de segunda línea; de estos últimos, la sensibilidad más deficiente es para la resistencia a la kanamicina. La prueba MTBDRsl omite entre uno de cada cuatro y uno de cada tres casos de tuberculosis ultrarresistente (*Theron, 2014*).

La tuberculosis **pulmonar** no presenta ningún signo radiológico específico (*patognomónico*), aunque existen lesiones altamente sugestivas como las cavitaciones en los segmentos posteriores y apicales de los lóbulos superiores o en los segmentos superiores de lóbulos inferiores, aunque las lesiones tuberculosas pueden aparecer en cualquier lugar en el pulmón. La extensión y densidad de las lesiones son variables, y las lesiones antiguas generalmente presenta hallazgos radiológicos diferentes de las activas. La tuberculosis **pleural** muestra en general un derrame pleural unilateral, pequeño o moderado, mientras que en la afectación de los **ganglios** internos la localización más frecuente es la paratraqueal derecha, hilar y mediastínica.

En cuadros de tuberculosis **renal** se pueden ver calcificaciones dentro del parénquima y deformidades del cáliz renal. Si se afecta el **uréter**, éste se ve dilatado e irregular. La afectación de la **vejiga** se manifiesta como engrosamiento de la pared y disminución de la luz. En la tuberculosis **osteoarticular**, habitualmente se observa un margen de destrucción bien definido en la zona anterior del cuerpo vertebral. Por último, en la afectación **meníngea**, la *tomografía axial computadorizada* (TAC) puede mostrar una captación intensa y homogénea de contraste en la superficie cortical que se extiende dentro de los hemisferios, mientras que en la *resonancia magnética nuclear* (RMN) la captación depende del estado de la enfermedad. El tuberculoma se manifiesta en la TAC como masas redondeadas o lobuladas que demuestran captación de contraste en anillo.

En cualquier caso, ni siquiera cuando tales lesiones se acompañen de una situación epidemiológica sugerente, nunca se diagnostica la enfermedad con un simple estudio radiológico; éste sólo indica la necesidad de realizar estudios microbiológicos específicos adicionales.

Tratamiento

El tratamiento de la tuberculosis debe considerarse desde una doble vertiente: la actuación individual que supone la curación de un paciente enfermo y como una medida de salud pública que trata de interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad. Por otra parte, el control de la tuberculosis no sólo depende de la prescripción de un tratamiento correcto, sino de asegurar su administración durante el tiempo adecuado y del estudio de los contactos de los pacientes

Agentes antituberculosos

Los agentes activos frente a los gérmenes causantes de la tuberculosis y otras infecciones producidas por micobacterias forman un grupo farmacológico muy heterogéneo. Por este motivo, se los suele agrupar en función de criterios fundamentalmente clínicos, según su eficacia terapéutica, el riesgo de desarrollo de resistencia micobacteriana y el perfil de toxicidad:

- **Fármacos de primera línea**, que ofrecen un mayor cociente eficacia/riesgo. Entre ellos se encuentran: isoniazida, rifampicina, rifabutina, etambutol, pirazinamida y estreptomina. Son considerados como de elección para el tratamiento de los casos recientemente diagnosticados. La mayoría tienen una actividad bactericida a las concentraciones alcanzadas con las dosis habituales, con la excepción del etambutol – de acción predominantemente bacteriostática – que se usa junto a otros de este grupo con el fin de prevenir la resistencia a estos últimos.
- **Fármacos de segunda línea**, con una menor actividad antituberculosa – o menor experiencia clínica – y más efectos secundarios, por lo que su manejo es más difícil y de efectos menos predecibles, aunque pueden resultar eventualmente útiles en cuadros de resistencia micobacteriana, alergia y/o toxicidad específica a alguno de los fármacos de primera línea. Entre ellos todavía está disponibles comercialmente en España la capreomicina, la kanamicina y algunas fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino), pero no la cicloserina, la etionamida, la tiocarlicida, la protionamida o el ácido para-aminosalicílico (PAS). Otros agentes de interés son la amikacina y la claritromicina, que están específicamente indicadas, al igual que el etambutol y la rifabutina, para el tratamiento de las infecciones provocadas por el complejo *Mycobacterium avium intracellulare*.

Tabla 2. Medicamentos antituberculosos comercializados en España

Medicamento®	Composición	Forma farmacéutica
Ansatipin	Rifabutin 150 mg	Cápsulas
Capastat	Capreomicina 1000 mg	Viales (IM)
Cemidon	Isoniazida 300 mg	Ampollas (IM/IV)
Cemidon B6	Isoniazida 300 mg Piridoxina 50 mg	Comprimidos
	Isoniazida 150 mg Piridoxina 15 mg	Comprimidos
Myambutol	Etambutol 400 mg	Comprimidos
Pirazinamida Prodes	Pirazinamida 250 mg	Comprimidos
Rifaldin	Rifampicina 100 mg (5 ml)	Suspensión oral
	Rifampicina 300 mg	Cápsulas
	Rifampicina 600 mg	Viales (IV)
Rifaster	Isoniazida 50 mg Rifampicina 120 mg Pirazinamida 300 mg	Comprimidos
Rifinah	Isoniazida 150 mg Rifampicina 300 mg	Comprimidos
Rimactan	Rifampicina 300 mg	Cápsulas
Rimstar	Isoniazida 75 mg Rifampicina 150 mg Etambutol 275 mg Pirazinamida 400 mg	Comprimidos

Isoniazida

La **isoniazida** actúa de forma casi exclusiva sobre micobacterias, especialmente frente a *M. tuberculosis* y *M. bovis*. Entre las micobacterias atípicas, la más sensible es *M. kansasii*. Es bactericida frente a micobacterias en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares como intracelulares, pero actúa como bacteriostático frente a bacilos en fase de reposo. La isoniazida inhibe la síntesis oxígeno-dependiente de ácidos grasos de cadena muy larga (C26), precursores de los *ácidos micólicos*, los cuales son un componente lipídico esencial para la membrana de las micobacterias, sin el cual se incapacita a la micobacteria para crecer y dividirse. Para ejercer su efecto de forma irreversible sobre la síntesis de ácidos micólicos, es necesario que la isoniazida mantenga unas elevadas concentraciones intrabacilares durante

varias horas. También se ha sugerido que este tipo de fármacos son capaces de interferir con otros procesos de óxido-reducción implicados en la síntesis de ADN micobacteriano y/o en el propio metabolismo celular.

Los efectos secundarios más frecuentes son de naturaleza hepática y neurológica. Aproximadamente el 15% de los pacientes presentan ligeras elevaciones de transaminasas, sin ninguna expresión clínica, que suelen desaparecer sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Aunque los signos de **toxicidad hepática** pueden aparecer en cualquier momento, lo más frecuente es que se manifiesten entre las 4 y 8 semanas después de haber comenzado el tratamiento. Por tanto, es conveniente vigilar a los pacientes en tratamiento con isoniazida al menos una vez al mes, con el fin de detectar la posible hepatotoxicidad a través de la posible aparición de anorexia, malestar general, fatiga, náuseas, ictericia, etc. La aparición de este tipo de sintomatología o un aumento importante de las transaminasas hacen necesario plantearse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Alrededor del 2% de los pacientes tratados con dosis de 5 mg/kg/día de isoniazida pueden presentar **neuropatía periférica**, aunque con dosis más elevadas la incidencia puede alcanzar hasta un 20%. En ocasiones, puede presentarse en forma de neuritis óptica con atrofia. Otras reacciones adversas neurológicas pueden ser: convulsiones, ataxia, mareo, parestesias y, raramente, encefalopatía tóxica. Algunas alteraciones mentales que aparecen con escasa frecuencia son: reacciones psicóticas, alteración de la memoria, euforia, o dificultad en la asociación de ideas. La neuropatía, como la hepatotoxicidad, se manifiesta de forma más frecuente en acetiladores lentos, diabéticos, estados de malnutrición y pacientes con anemia. Las reacciones adversas neurológicas de la isoniazida parecen deberse a su capacidad para combinarse con el piridoxal o el piridoxal fosfato (vitamina B₆) y anular el carácter coenzimático de este último, disminuyendo las concentraciones de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la producción de mielina a nivel encefálico. En cualquier caso, la administración de piridoxina (10-50 mg/día) previene este tipo de efectos.

Por otro lado, la isoniazida es una fuente importante de **interacciones farmacológicas** clínicamente relevantes; no hay que olvidar que el fármaco sufre un importante metabolismo hepático (genéticamente diferenciado) y, además, es un potente inhibidor de varias isoenzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP), especialmente del CYP_{2C9}.

Pirazinamida

Aunque su estructura química está relacionada con la de la isoniazida, su mecanismo de acción parece ser diferente, actuando como bactericida frente a *M. tuberculosis* (concentración mínima inhibitoria [CMI]: 16-32 mg/L) a pH 5,5 pero es muy poco activa a pH neutro o alcalino. Por ello es eficaz únicamente frente a *M. tuberculosis* intracelulares de crecimiento lento y *M. tuberculosis* en zonas pericavitarias con inflamación activa y pH ácido. La pirazinamida es convertida a ácido pirazinoico por los microorganismos susceptibles, siendo éste el responsable de la actividad antiinfecciosa. Asimismo, modifica el pH del medio necesario para el crecimiento del *Mycobacterium*. Carece de actividad sobre bacterias, hongos, virus u otras micobacterias atípicas.

El factor limitante más significativo para la utilización de la pirazinamida es su **hepatotoxicidad**, que se manifiesta como hepatitis, especialmente con dosis elevadas (40-50 mg/kg/día). El 15% de los pacientes tratados con dosis diarias de 3 g/día o superiores experimentan síntomas de hepatotoxicidad (no más del 2% si no se exceden las dosis recomendadas). Su efecto bloqueante de la eliminación de ácido úrico induce frecuentemente a hiperuricemia (40% de los pacientes), aunque las crisis gotosas no aparecen más que en el 1% de los pacientes. Otras reacciones adversas frecuentes (1-10%) son: anorexia, incremento de los valores enzimáticos hepáticos, dolor osteomuscular y mialgia. Debe evitarse la exposición prolongada al sol, debido a la posible aparición de fotosensibilidad.

Entre los fármacos que presentan las **interacciones farmacológicas** con pirazinamida se pueden mencionar al alopurinol (reducción del efecto hipouricemiente, ya que pirazinamida bloquea la eliminación de ácido úrico) y a la ciclosporina (reducción de los niveles plasmáticos de ciclosporina, por inducción del metabolismo hepático). También puede aumentar el aclaramiento de rifampicina.

Rifamicinas

Las rifamicinas (**rifampicina**, **rifabutina**) son bactericidas y precisan que las bacterias sobre las que actúan estén en fase activa de crecimiento y multiplicación, para poder desarrollar su acción. Actúan inhibiendo la síntesis bacteriana de ARNm a partir de ADN, como consecuencia del bloqueo de una ARN polimerasa ADN-dependiente. Aunque esta enzima también está presente en las células humanas, a nivel mitocondrial, las rifamicinas son incapaces de atravesar la membrana mitocondrial, motivo por el cual su capacidad tóxica en humanos es mínima.

Son eficaces preferentemente sobre bacterias Gram+, incluyendo cepas productoras de betalactamasas (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*). Tienen efectos clínicamente útiles frente a varias especies de *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. bovis* y muchas cepas de *M. kansasii*). Su acción sobre bacterias Gram- es mucho más leve y selectiva, incluyendo *Brucella sp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *Legionella pneumophila*. Además, la rifabutina también ha mostrado eficacia clínica en infecciones provocadas por *M. avium* y otras especies relacionadas (complejo *M. avium intracellulare*), de importancia en los pacientes con SIDA; es más activa que la rifampicina frente a *M. tuberculosis*, incluyendo un 30% de las cepas resistentes a la rifampicina, ya que presenta un segundo mecanismo de acción, que afecta también a la síntesis de ADN bacteriano. También son sensibles a la rifabutina un porcentaje importante de cepas de *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum*, *M. gordonae* y *M. leprae*. Su actividad es similar a la de la rifampicina frente al resto de las bacterias excepto frente a *L. pneumophila*, que es menos sensible.

La **resistencia** a rifampicina se desarrolla muy rápidamente si se utiliza como fármaco único. El mecanismo está mediado por cambios de la ARN-polimerasa codificados por mutaciones cromosómicas, que producen una sustitución de aminoácidos específicos en la enzima, que no reconoce el fármaco, y por tanto es ineficaz.

Los **efectos adversos** de rifampicina son más frecuentes cuando se usa de forma intermitente. Con dosis elevadas (25 mg/kg) se ha descrito la aparición de síntomas de tipo gripal en el 20-50% de los pacientes, por lo general a los 3-6 meses de tratamiento. Esta incidencia es menor con las dosis convencionales (1%). Las reacciones adversas clínicamente más relevantes están relacionadas con la **hepatotoxicidad**. Aunque es muy rara la producción de una hepatitis tóxica, sí es frecuente el incremento de los valores de transaminasas (10-20%). Pueden aparecer elevaciones de la bilirrubinemia con ictericia de tipo colestático (al competir el fármaco con la bilirrubina en la captación por los hepatocitos), y se observa prurito, urticaria y erupciones exantemáticas (1-5%). Suelen aparecer durante los primeros días del tratamiento para ir desapareciendo posteriormente en unos cuantos días. Puede observarse igualmente trombopenia (1%), con o sin púrpura, normalmente asociada con tratamientos intermitentes, y que es reversible si la rifampicina se suspende en cuanto aparece la púrpura. La progresión de la trombopenia o la reintroducción del tratamiento con rifampicina han dado lugar a casos de hemorragia cerebral con desenlace mortal. Asimismo, puede detectarse leucopenia (1%).

También es bien conocida la posible **nefrotoxicidad** de la rifampicina y, aunque rara, se ha descrito más frecuentemente con las pautas intermitentes. Cursa con aparición brusca de oliguria o anuria con fiebre y dolor lumbar por necrosis tubular aguda. En otros casos puede haber una nefritis intersticial aguda, con signos de hipersensibilidad con fiebre, mialgias, eosinofilia además de vómitos y alteración de las pruebas de función hepática. Suele ser reversible al cabo de pocas semanas, pero se han descrito casos más graves con necrosis cortical e insuficiencia renal irreversible. También se han comunicado casos muy aislados de colitis pseudomembranosa en relación con la administración de rifampicina.

En cuanto a la **rifabutina**, en torno al 11% de los pacientes experimentan erupciones cutáneas. También puede observarse neutropenia y en menor medida trombocitopenia.

Al contrario que la isoniazida, la rifampicina es un **potente inductor de las enzimas hepáticas**, por lo que, al incrementar su metabolismo, **puede disminuir la actividad de múltiples fármacos**. Hay numerosos estudios en los que se ha registrado disminución de los niveles plasmáticos con posible inhibición del efecto de numerosos medicamentos. Tanto la rifampicina como la rifabutina pueden dar **coloración marrón anaranjada a las secreciones corporales** (lágrimas, saliva, sudor, orina).

Etambutol

El etambutol actúa impidiendo la síntesis de la pared micobacteriana, mediante la inhibición competitiva de la transferencia de los ácidos micólicos, por lo que carece de efectos sobre otros microorganismos. También parece inhibir la síntesis de otros metabolitos esenciales para las células micobacterianas, como la espermidina. El etambutol sólo es activo sobre células en fase reproductiva, no en formas latentes, de forma específica sobre *M. tuberculosis* y algunas micobacterias atípicas (*M. bovis*, *M. marinum*, algunas cepas de *M. kansasii*, *M. avium* y *M. intracellulare*). Las **resistencias** se desarrollan lentamente in vivo, pero aparecen mucho más rápidamente cuando se emplea en monoterapia. Su misión en la terapéutica antimicobacteriana consiste fundamentalmente en retrasar la aparición de resistencias a los

otros fármacos antituberculosos utilizados. Por ello, se utiliza siempre en combinación con isoniazida, pirazinamida, rifampicina y/o estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis cuando se sospecha cierto grado de resistencia a isoniazida.

Los **efectos adversos** del etambutol son, en general, leves y transitorios, con excepción de la **toxicidad ocular** (disminución de la agudeza visual, ceguera para los colores, restricción del campo visual, etc.), que depende de la duración del tratamiento y de la dosis empleada. Es reversible, pero puede precisar varios meses para normalizar la visión del paciente. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente, en el caso de que el paciente experimente una pérdida de la agudeza visual, erupciones o palidez cutánea o episodios intensos de vómitos, anorexia, ictericia u otros síntomas de hepatotoxicidad. Se estima que un 0,8% de los pacientes experimentan pérdida de la agudeza visual. Por encima de los 15 mg/kg/día y de forma dosis-dependiente puede aparecer neuritis retrobulbar que, además de reducir la agudeza y el campo visual, es responsable de la alteración de la percepción de los colores (rojo y verde, preferentemente) y escotomas.

A diferencia de los restantes antituberculosos de primera línea, el etambutol **no parece interactuar con otros medicamentos**, salvo con los antiácidos derivados del aluminio, que parecen reducir la absorción digestiva del etambutol, por lo que se aconseja espaciar la administración oral 2 horas entre ambos tipos de medicamentos.

Capreomicina

Tiene acción micobacteriostática específica sobre *M. tuberculosis* y algunas micobacterias atípicas (*M. bovis*, *M. kansasii*). Es eficaz frente a cepas resistentes a la mayoría de los tuberculostáticos, pero tiene resistencia cruzada con aminoglucósidos. Carece de actividad sobre bacterias, hongos o virus. Los efectos adversos de la capreomicina son comunes y relativamente importantes. Los más frecuentes son **insuficiencia renal**, aumento de los valores enzimáticos hepáticos y **ototoxicidad** (manifestada como sordera en el 3-11% de los pacientes).

Regímenes terapéuticos

El tratamiento de la tuberculosis implica no solo la actuación individual que supone la curación de un paciente enfermo, sino que también debe contemplarse desde la Salud Pública, buscando medidas eficaces que traten de interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad tuberculosa. Los objetivos del tratamiento de la tuberculosis pueden concretarse en los siguientes:

- Conseguir la negativización de los cultivos en el menor tiempo posible.
- Prevenir la aparición de resistencias.
- Garantizar la curación completa sin recaídas.

Para conseguir dichos objetivos, se siguen las siguientes estrategias:

- **Administrar una asociación de fármacos que evite la aparición de resistencias:** El objetivo es evitar la aparición de mutaciones cromosómicas, naturales e irreversibles que están en relación con la densidad de la población bacilar y su velocidad de crecimiento, así como con el tiempo de exposición a los fármacos y las características de éstos. El promedio de bacilos requeridos para que aparezca una cepa mutante resistente a isoniazida es de 100.000 a 1.000.000 (10^5 - 10^6), mientras que para la rifampicina es de 10^7 - 10^8 , para la pirazinamida de 10^2 - 10^4 y para el etambutol de 10^6 . Para ello, el tratamiento debe constar de 2 fases:
 - una fase inicial o intensiva en la que se deben usar al menos tres fármacos para impedir el desarrollo de mutantes resistentes y
 - una vez conseguida la reducción del mayor número posible de bacilos, seguir con dos fármacos en la llamada fase de consolidación o continuación.
- **Administrarlos con una dosificación adecuada:** En una sola toma diaria (o en el menor número posible) y a las dosis adecuadas según el peso y la edad del sujeto, con el fin de mejorar el cumplimiento y la eficacia del tratamiento; Los fármacos se administrarán, siempre que sea posible, en ayunas y sin ingerir ningún alimento hasta que no hayan pasado 15-30 minutos. La eficacia de los fármacos antituberculosos depende de las dosis en que se usan. A dosis bajas no tienen efecto y provocan la aparición de resistencias; si se utilizan a dosis mayores de las necesarias, aumenta la posibilidad de efectos adversos. La administración de todos los fármacos debe ser simultánea y en una sola toma, ya que así no solamente se actúa con más eficacia sobre los bacilos, sino que además se facilita el cumplimiento de la medicación. Se ha demostrado que actúan igual si se administran cada día o sólo 2 o 3 veces por semana, ya que bastan pocas horas de contacto del bacilo con la mayoría de los fármacos antituberculosos para que su multiplicación se vea inhibida durante periodos que varían, según el fármaco, entre 3 y 9 días.
- **Administrarlos durante el tiempo necesario:** Para eliminar las diferentes poblaciones bacilares y evitar la aparición de recidivas. Los fármacos bactericidas producen la mejoría clínica y la rápida reducción de la población bacilar. Los fármacos esterilizantes determinan la destrucción de los bacilos persistentes y, si son administrados durante un tiempo suficiente, se conseguirá la curación.

Basadas en estos principios, se han conseguido pautas terapéuticas que han permitido tasas de curación cercanas al 100%. En la práctica, el incumplimiento por parte de los pacientes o los errores en la prescripción siguen conduciendo a fracasos terapéuticos y a la aparición de resistencias.

Por otra parte el control de la tuberculosis, no solo depende de la prescripción de un tratamiento correcto y de su administración durante el tiempo adecuado, sino también del estudio de los contactos de los pacientes, todo lo cual requiere una organización que contemple aspectos no solo médicos sino también sociales de los pacientes y de sus contactos.

	<i>Fármaco</i>	<i>Duración</i>	<i>Contraindicaciones</i>
Pauta estándar	Isoniazida	6-12 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis resistente a isoniazida • Intolerancia a isoniazida • Hepatopatía crónica grave • Embarazo (excepto si VIH+ con contacto con tuberculosis o conversión reciente de la PT)
Pauta alternativa	Rifampicina	6-12 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia a rifampicina • Hepatopatía crónica grave • Embarazo (excepto si VIH+ con contacto con tuberculosis o conversión reciente de la PT) • Tratamiento con IP (salvo ritonavir) o un ITI no nucleósido
Pautas cortas	Isoniazida + rifampicina	3 meses	<i>Especialmente en VIH + para acortar la quimioprofilaxis</i>
	Rifampicina + pirazinamida	2 meses	

Figura 4. Pautas de profilaxis antituberculosa. IP: inhibidor de la proteasa; ITI: inhibidor de la transcriptasa inversa; PT: prueba de la tuberculina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En cuanto a los regímenes terapéuticos relativos a los medicamentos antituberculosos de segunda línea, están recogidos en la tabla 3.

Tabla 3. Dosificación de medicamentos antituberculosos de segunda línea

FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS
Intramusculares		
Capreomicina	15 mg/kg (máx. 1 g)	Disfunción renal, vértigo, ototoxicidad
Amikacina	15 mg/kg (máx. 1 g)	Disfunción renal, ototoxicidad
Orales		
Etionamida	15 mg/kg (máx. 1 g)	Intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad
Cicloserina	15 mg/kg (máx. 1 g)	Trastornos neuropsiquiátricos
Ofloxacino	400 mg/12 h	
Ciprofloxacino	750 mg/12 h	
Ácido paraaminosalicílico	10-12 g	Intolerancia gastrointestinal, toxicodermia
Tioacetazona	150 mg	Erupciones cutáneas, pénfigo, alteraciones hematológicas
Clofazimina	300 mg	Intolerancia gastrointestinal, pigmentación cutánea

En definitiva, la aplicación estricta de los anteriores principios terapéuticos ha permitido alcanzar tasas de curación cercanas al 100%, aunque lamentablemente el incumplimiento por parte de los pacientes o los errores en la prescripción sigue conduciendo a fracasos terapéuticos y a la aparición de bacilos resistentes.

En relación con la infección tuberculosa, podemos hablar de tratamiento profiláctico de la tuberculosis, de tratamiento de la tuberculosis activa y de tratamientos en caso de fracaso terapéutico o recaída (retratamientos).

Tratamiento profiláctico

La profilaxis puede orientarse bien a incrementar la respuesta inmune que combata al agente infeccioso (mediante la vacunación), o bien a impedir la evolución de la infección latente en sujetos expuestos. Debería realizarse la **prueba de la tuberculina** a los sujetos con mayor probabilidad de infección o de desarrollar la enfermedad.

En países de alta incidencia puede vacunarse a la población con la **vacuna BCG** (*bacilo de Calmette- Guérin*). La vacunación no suele recomendarse de rutina en países desarrollados, pero sí en sujetos expuestos en situaciones de alto riesgo (zonas de alta incidencia y situaciones de desprotección social). Antes de la vacunación, debe confirmarse que la prueba de la prueba de la tuberculina es negativa. La eficacia de la BCG varía entre el 0% el 80%, no ha logrado modificar la epidemiología de la tuberculosis e interfiere en la prueba de la tuberculina. Esta vacuna no evita la infección tuberculosa, pero sí las complicaciones graves tras la primoinfección, como son la meningitis y la tuberculosis miliar. Suele administrarse en el primer año de vida y a escolares menores de 16 años. Su protección no dura más de 15 años.

La vacunación generalizada con BCG no tiene indicación más que en los países en vías de desarrollo. En los países desarrollados solo está indicada de forma individualizada, con algunas excepciones como en Gran Bretaña; en España – que dejó de vacunar sistemáticamente en 1991, e incluso antes en algunas Comunidades Autónomas, como Cataluña, aunque se mantuvo en el País Vasco hasta 2013, fecha en la que se retiró definitivamente del calendario vacunal de dicha Comunidad Autónoma.

Solo se recomienda su uso en circunstancias muy puntuales, tales como:

- Niños que vuelven a un país de alta incidencia
- Niños en contacto con pacientes bacilíferos incumplidores
- Cooperantes que viajan al tercer mundo.

El tratamiento de la infección asintomática debe realizarse una vez que se haya descartado enfermedad activa tuberculosa. Las personas infectadas que más se beneficiarán de la **quimioprofilaxis**:

- las que presentan infección reciente (así se consideran los contactos infectados y quienes han presentado una conversión tuberculínica en los 2 últimos años);
- los pacientes con infección por el VIH,
- las personas con lesiones residuales en la radiografía de tórax que no han recibido tratamiento previo.

Otra indicación de tratamiento de la infección tuberculosa se refiere a los pacientes infectados que vayan a iniciar tratamiento con fármacos contra el factor de necrosis tumoral alfa, los candidatos a trasplante y los que reciben tratamientos prolongados con corticoides a dosis altas.

En el caso de que en un estudio de contactos haya personas tuberculina-negativas, debe repetirse la prueba a las 8-12 semanas y se indica el tratamiento si hay conversión. La quimioprofilaxis primaria (tratamiento de personas no infectadas en contacto con pacientes bacilíferos) está indicada en contactos menores de 5 años y en personas con infección por el VIH, por ser las más susceptibles a desarrollar tuberculosis grave y rápida, por lo que en estos casos se inicia el tratamiento y se repite la PT al cabo de 8-12 semanas.

El fármaco de elección es la isoniazida durante 6-12 meses, pero parece que rifampicina (4 meses) puede ser igualmente eficaz y es la opción a elegir en el caso de pacientes que no toleran la isoniazida, o que han estado en contacto con pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida y susceptible a rifampicina. Otro régimen es el de rifampicina e isoniazida durante 3 meses, con una eficacia similar a la isoniazida en monoterapia y mejor cumplimiento.

En niños, contagios recientes y en pacientes con lesiones fibróticas antiguas en la radiografía de tórax se recomienda una pauta de 9 meses de duración. En pacientes VIH positivos se recomienda la pauta de 12 meses, aunque se han probado pautas cortas que han mostrado una eficacia similar al tratamiento estándar; de dichas pautas, únicamente se acepta rifampicina + isoniazida durante 3 meses. En caso de contacto con tuberculosis multirresistente a isoniazida y rifampicina, debe instaurarse una quimioprofilaxis específica, seleccionando dos fármacos a los que la cepa sea sensible, sin que haya una pauta genéricamente recomendable.

Para las gestantes, se recomienda la quimioprofilaxis a partir del segundo o tercer mes tras el parto, y serán excepción a esta regla las gestantes tuberculina-positivas, VIH positivas o en riesgo de serlo, que deben iniciarla aun en el primer trimestre, o las que hayan tenido conversión de la PT en los 2 últimos años, que la iniciarán a partir del primer trimestre.

Tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa

- **Pauta de 6 meses (2 RHZ/4 RH)¹.** La introducción de la R permitió acortar la duración de 18-24 meses del esquema clásico (H, S, PAS) a 9 meses (H, R con S o E los 2 primeros meses). En la actualidad, la pauta de 6 meses con R, H y Z durante 2 meses seguida de 4 meses con R y H es la considerada de elección para el tratamiento de casos iniciales de tuberculosis pulmonar, tanto en adultos como en niños. La eficacia de esta combinación se basa en el elevado poder bactericida y esterilizante de la asociación HRZ. Además, la combinación HR proporciona la potencia necesaria para impedir el desarrollo de mutantes resistentes hasta en las grandes poblaciones bacilares. Otra ventaja es que incluso pacientes que abandonan el tratamiento precozmente pueden estar curados con sólo 3 o 4 meses de tratamiento, sobre todo aquellos en los que la baciloscopia es negativa. Su principal aportación es el tratamiento de pacientes infectados con cepas inicialmente resistentes. Otra ventaja adicional de este esquema es que los pacientes que recaen tras

¹ Se especifican los principios activos según las siguientes siglas utilizadas internacionalmente: **H** (isoniazida), **R** (rifampicina), **Z** (pirazinamida), **E** (Etambutol) y **S** (Estreptomina). Los subíndices especifican la duración, en meses, del tratamiento.

un abandono precoz se pueden retratar con el mismo esquema, porque no da lugar a la aparición de resistencias adquiridas. Puede plantear problemas en pacientes adictos a drogas por vía parenteral en los que, debido a un menor cumplimiento del tratamiento, la frecuencia de resistencia adquirida puede ser mayor y en inmigrantes recientes de países con resistencia primaria elevada.

- **Pauta de 9 meses (2 RHE/7 RH).** Ya no está considerada como la estándar y actualmente constituye la alternativa a la de 6 meses cuando no se pueda utilizar Z.
- **Pautas intermitentes.** Se fundamentan en el hecho de que la dosis única de los fármacos consigue picos séricos elevados y activos que consiguen frenar el crecimiento de los bacilos durante periodos largos de tiempo, lo cual posibilita alargar la frecuencia de administración. El principal problema de estos tratamientos es que requieren una meticulosa supervisión para asegurar el cumplimiento, ya que, si no es así, no se puede asegurar la curación sin riesgo de recidiva. Son muchos los esquemas que han sido ensayados, de los cuales destacan:
 - **Pauta intermitente de 9 meses (1 RHE o S/8 R₂H₂).** Consiste en una primera fase que dura 1 mes y en la cual se administra diariamente RH y E o S y una segunda fase con la administración, 2 veces por semana, de RH. Los resultados son similares a los de la pauta continua, si bien los efectos adversos son un poco más importantes.
 - **Pautas intermitentes de 6 meses.** Se han mostrado altamente eficaces y constituyen alternativas al tratamiento diario durante 6 meses. Pueden constar de una primera fase de tratamiento diario con una duración de 2 semanas, 1 o 2 meses, seguida el resto del tiempo de administración intermitente o pueden ser intermitentes desde el inicio del tratamiento. Las más experimentadas son las siguientes:
 - **Pautas con fase inicial diaria: 2 RHZ/4 R₃H₃ y 2 RHZ/4 R₂H₂.** Como en las pautas diarias, es aconsejable añadir E o S en las zonas con resistencia primaria elevada.
 - **Pautas totalmente intermitentes: 2 E₃R₃H₃Z₃/4 R₃H₃ y 2 S₃R₃H₃Z₃/4 R₃H₃.**
- **Pautas alternativas.** Los esquemas terapéuticos recomendados anteriormente se basan en el hecho de que se puedan usar simultáneamente R y H (y Z en las pautas de 6 meses) durante el tiempo previsto. Si alguno de ellos no puede ser utilizado o tiene que ser sustituido en el transcurso del tratamiento (por resistencia o intolerancia), se cambiará de pauta terapéutica.

Tabla 4. Tratamiento inicial de la tuberculosis activa

· Inicial en adultos y niños en formas pulmonares y extrapulmonares	2 RHZ/4 RH
· Enfermos de zonas con más del 5% de resistencia primaria – Emigrantes procedentes del tercer mundo o de los EE. UU. ^{a,b} – Si no se confirma la resistencia primaria a H – Si se confirma la resistencia primaria a H	2 RHZE/4 RH 2 RHZE/10 RHE
· Inicial en situaciones especiales ^a (gota, hepatopatías graves, embarazo)	2 RHE/7 RH
· Inicial ^{a,b} (VIH y SIDA)	2 RHZE/7 RH
· Inicial ^a (meningitis y tuberculomas)	2 RHZE/7-10 RHZ
· Intermitente ^a	2 RHZ/4 R ₂ H ₂ 2 RHZ/4 R ₃ H ₃ 1 RHE o S/8 R ₂ H ₂ 2 E ₃ R ₃ H ₃ Z ₃ /4 R ₃ H ₃ 1 RHZ/5 R ₂ H ₂

^a Control por expertos en tuberculosis; ^b hacer siempre pruebas de sensibilidad. No retirar E hasta comprobar la ausencia de resistencias
E: etambutol, H: isoniazida; R: rifampicina, S: estreptomina, Z: pirazinamida

Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales

- **Niños:** El tratamiento es el mismo que en el adulto siempre ajustando la dosis al peso. La pauta de elección es la de seis meses. Se excluye a la estreptomina y no es aconsejable el etambutol.
- **Recién nacidos de madres con tuberculosis pulmonar activa.** Es frecuente la transmisión perinatal, por lo que se debería administrar isoniazida durante 3 meses (3H) y después la pauta como en la quimioprofilaxis primaria (si la prueba de la tuberculina es negativa y la radiología de tórax normal, pueden suspenderse la isoniazida).
- **Embarazo:** Si la prueba de la tuberculina (PT) es positiva y hay contacto íntimo con pacientes, se debe iniciar quimioprofilaxis después del primer trimestre. En el resto de casos se inicia después del parto. En caso de seroconversión con PT positiva o fármacos inmunosupresores, debe iniciarse la quimioprofilaxis después del primer trimestre. Se debe realizar radiografía de tórax siempre, con protección abdominal, para descartar tuberculosis activa. La pauta más utilizada para el tratamiento de la tuberculosis es la de 9 meses con RHE (9RHE). También se puede utilizar la pauta de 6 meses RHZ (6RHZ) ya que no se ha descrito teratogenicidad con pirazinamida a las dosis utilizadas. La estreptomina es el único fármaco que no se debe utilizar durante el embarazo. En todos los casos se recomienda añadir un suplemento de piridoxina a la embarazada mientras utiliza isoniazida.
- **Lactancia materna:** Los fármacos antituberculosos se eliminan por la leche materna pero a concentraciones tan bajas que no parecen afectar significativamente al lactante.
- **Hepatopatía:** Se pueden tratar con la pauta estándar de 6 meses, pero se debe realizar un seguimiento estricto de la función hepática con carácter semanal durante las dos primeras semanas y bisemanal los dos meses siguientes.

- **Nefropatía:** Isoniazida y rifampicina se pueden utilizar a las dosis habituales, ya que su eliminación depende poco del estado de la función renal. En pacientes con insuficiencia renal grave se debe reducir la dosis de pirazinamida. El etambutol se elimina por vía renal y lógicamente sería preferible evitar su utilización, por lo que en caso de precisar un cuarto fármaco es preferible utilizar estreptomina, siempre ajustando la dosis al grado de alteración de la función renal.

Retratamiento

Un tratamiento con los fármacos adecuados, a las dosis correctas y durante el tiempo necesario debe conducir a la curación del paciente. Sin embargo, hay dos situaciones en que esto no llega a producirse: el fracaso terapéutico y la recaída. Ambas situaciones deben considerarse desde un punto de vista bacteriológico:

Fracaso terapéutico

- *Criterios bacteriológicos.* Se utilizan dos:
 - Persistencia de cultivos positivos desde el primer hasta el cuarto mes de tratamiento
 - Dos cultivos positivos en dos meses consecutivos, después de un periodo de negativización de al menos dos meses.
- *Causas.*
 - Paciente: falta de colaboración y/o adherencia al tratamiento
 - Médico:
 - Selección inadecuada de fármacos (por resistencia primaria en antecedentes terapéuticos previos o contagio por cepas resistentes).
 - Utilizar monoterapia (quimioprofilaxis) en lugar de un tratamiento combinado (tuberculosis activa)
 - Dosificación inadecuada o ajustes innecesarios por supuesta toxicidad
 - Añadir un nuevo fármaco a una combinación que ha fracasado terapéuticamente (equivale a la monoterapia antes comentada)
- *Tratamiento.* El paciente debe ser retratado durante por los menos un año después de que el esputo se haya negativizado, utilizando para ello durante los 3-4 primeros meses al menos 3 fármacos a los que previsiblemente el bacilo sea sensible (que no haya utilizado anteriormente y que no presenten resistencia cruzada con los empleados antes. Después se continuará con dos fármacos. Lo que nunca debe hacerse es añadir un nuevo fármaco a asociación que previamente haya demostrado su ineficacia. Por otro lado, se recomienda utilizar la negatividad de los cultivos en lugar de la duración del tratamiento para finalizar el aislamiento (3 cultivos negativos separados por 3 semanas) y en cualquier caso, el tratamiento debe ser establecido por médicos y microbiólogos expertos en el manejo de tuberculosis resistente. La cirugía es una alternativa a considerar en pacientes con

resistencia extensa, con enfermedad suficientemente localizada y con disponibilidad de fármacos para reducir el inóculo micobacteriano y facilitar la cicatrización.

Recaída

- *Criterio bacteriológico*: Implica la aparición de cultivos positivos en dos exámenes separados, en cualquier momento después del alta médica.
- *Situaciones*:
 - o Tras un tratamiento estándar de seis meses (2HRZ+S/E y 4HR) bien controlado y con adherencia del paciente: el riesgo de desarrollo de resistencia es muy pequeño y el paciente puede volver a ser retratado con el mismo esquema terapéutico, aunque es aconsejable prolongarlo a nueve meses.
 - o Tras tratamientos alternativos menos potentes, o mal controlados o sin adherencia del paciente: la recaída se suele asociar al desarrollo de resistencia adquirida. En este caso es recomendable utilizar pautas con medicamentos no utilizados previamente, ajustándolos en función de las pruebas de sensibilidad (antibiograma).

Las pautas alternativas propuestas en el tratamiento de la tuberculosis resistente dependen del tipo predominante de resistencia del *M. tuberculosis*:

- Resistencia a Isoniazida (H): 2ZRE y 10RE(capremicina)²; 2SER y 10RE; 2SZRE y 7RE(Amikacina)
- Resistencia a Pirazinamida (Z): 2ERZ y 7RE(Amikacina)
- Resistencia a Rifampicina (R): 2ZHE y 16HE(Capreomicina); 2SHE y 16HE
- Resistencia combinada a isoniazida y rifampicina (HR): 3SZE(Ofloxacino) y 18ZE(Ofloxacino)
- Resistencia combinada a isoniazida y estreptomina (HS): 2ZRE y 10RE(Capremocina)
- Resistencia múltiple: requiere estudio pormenorizado.

La **bedaquilina** (Sirturo®) es un nuevo fármaco autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aunque no comercializado en España, que está indicado en adultos como parte de un tratamiento combinado de la tuberculosis pulmonar multirresistente cuando un régimen de tratamiento efectivo no puede instaurarse por motivos de resistencia y tolerabilidad. Se trata de una diarilquinolina que inhibe específicamente a la ATP (adenosina 5'- trifosfato) sintasa micobacteriana, una enzima esencial para la generación de energía en *Mycobacterium tuberculosis*. La inhibición de la ATP sintasa produce efectos bactericidas para los bacilos tuberculosos tanto replicantes como no replicantes. La concentración inhibitoria mínima (CIM) para las cepas sensibles y resistentes (multirresistentes, incluidas cepas con resistencia previa extendida y cepas con resistencia extendida) de *M. tuberculosis* se sitúa en el intervalo de $\leq 0,008-0,12$ µg/ml. La actividad bactericida intracelular de bedaquilina en los

² Se indica entre paréntesis la alternativa en caso de contraindicación de alguno de los medicamentos señalados.

macrófagos es mayor que su actividad extracelular. Bedaquilina tiene también efectos bactericidas contra los bacilos tuberculosos inactivos (que no se replican).

Se debe utilizar durante 24 semanas, en combinación con al menos tres medicamentos frente a los cuales se haya demostrado la sensibilidad frente a la cepa del paciente *in vitro*. El tratamiento con el resto de los medicamentos se debe continuar después de finalizar el tratamiento con bedaquilina. Si no se dispone de los resultados de los análisis *in vitro*, se puede iniciar el tratamiento con en combinación con al menos otros cuatro medicamentos frente a los que la cepa del paciente sea probablemente sensible.

Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar

En la tuberculosis extrapulmonar se asume que la carga micobacteriana es menor que en las localizaciones pulmonares; teniendo en cuenta que la mayoría de los fármacos antituberculosos de primera línea utilizados en tuberculosis pulmonar son capaces de penetrar bien en el foco infeccioso extrapulmonar, no parece necesario incrementar la duración de las pautas de tratamiento establecidas para las formas extrapulmonares, con relación a las pulmonares. De acuerdo con ello, la pauta estándar de 2HRZ+S/E y 4HR está recomendada en las localizaciones meníngea, millar, pleural, pericárdica, ganglionar, osteoarticular, genitourinaria y abdominal. En los casos tuberculosis cutánea puede ser suficiente un régimen de 6HR.

En el caso de la meningitis tuberculosa, el elevado riesgo de muerte obliga a la instauración precoz de un tratamiento eficaz para frenar su evolución. En una primera fase (I) el paciente está consciente y no presenta déficit neurológico; en un segundo estadio (II) disminuye el nivel de consciencia y aparecen déficits focales menores (hemiparesia) mientras que en el tercer y último estadio (III) puede observarse coma, delirio y déficits neurológicos graves (hemiplejía, paraplejía, convulsiones o movimientos anormales). En estadios avanzados (II y III, en que se observa hipertensión intracraneal, tuberculomas y edema cerebral) deben emplearse corticosteroides (1 mg/kg de prednisona o 0,2 mg/kg durante un mes, y continuar a dosis decrecientes hasta completar los 2 meses).

Tratamiento de la tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos

La tuberculosis es una importante enfermedad oportunista en pacientes afectados de inmunodepresión. Hasta hace relativamente poco tiempo, más de la mitad de los pacientes infectados por el VIH en España desarrollaban tuberculosis, aunque la incidencia ha ido descendiendo a medida que el nivel de control del propio SIDA ha mejorado. En cualquier caso, se estima que el riesgo de muerte de los pacientes con co-infección por VIH y tuberculosis es dos veces superior al de los infectados por VIH pero sin tuberculosis. En España el mayor porcentaje de pacientes con tuberculosis coinfectados por el VIH corresponde a Andalucía, que dobla la media nacional. Las dos formas principales de co-infección tuberculosis-SIDA son:

- Reactivación de una infección tuberculosa latente, por efecto del VIH. El riesgo de estos pacientes (tuberculina-positivos) de desarrollar formas activas de tuberculosis es del 8-10% anual, mucho mayor que el de la población general (VIH-negativos), en la que el riesgo es del 10% a lo largo de toda la vida.

- Progresión rápida de una infección tuberculosa recientemente adquirida. Se considera que es actualmente la forma más común de desarrollo de tuberculosis activa en pacientes infectados por VIH.

En principio, el tratamiento de la tuberculosis en pacientes co-infectados con VIH no difiere del estándar antituberculoso. Sin embargo, muchos de los agentes antirretrovirales son metabolizados a nivel hepático por enzimas del complejo citocromo P₄₅₀ (CYP), las cuales son afectadas por muchos de los principales agentes antituberculosos, en especial la isoniazida (inhibidor enzimático) y la rifampicina (inductor enzimático). Por ello, se requiere la realización de ajustes posológicos importantes, para prevenir una pérdida de la eficacia y/o un aumento de la toxicidad de los agentes antirretroviral. La utilización de rifabutina en lugar de la rifampicina requiere un importante ajuste posológico, en especial si se combina con inhibidores de la proteasa, nevirapina o efavirenz.

La quimioprofilaxis en estos pacientes (tuberculina-positivos) co-infectados por VIH ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, siempre y cuando se descarte que ésta no se ha desarrollado ya antes del inicio de la quimioprofilaxis.

Control y seguimiento del paciente tuberculoso

Posiblemente, el elemento más crítico para el tratamiento de la tuberculosis es a realización de un diagnóstico médico correcto, que permita establecer la situación específica del paciente desde el punto de vista microbiológico y clínico. Solo en estas condiciones puede esperarse una respuesta óptima al tratamiento, obviamente siempre que éste se adecue al diagnóstico. La mejor pauta terapéutica es la que se atiende a las circunstancias no solo patológicas del paciente – condición de infección asintomática o enfermedad activa, estatus inmunológico, comorbilidades, etc. – sino también las fisiológicas – peso, altura, etc. – y otras circunstancias personales relacionadas con el estilo de vida – uso de drogas, alimentación, condición laboral, ejercicio físico, condición laboral, etc. –.

La tuberculosis es una enfermedad conocida popularmente desde hace muchos siglos y ha sido descrita en numerosas obras literarias, por lo que está grabada en lo más profundo del inconsciente colectivo de muchas sociedades. Lamentablemente, esa popularidad no ayuda en muchos casos a afrontar la prevención y el tratamiento de la tuberculosis de la forma más eficiente, al persistir prejuicios que carecen por completo de fundamento científico, pero que condenan a muchos pacientes a un trato inadecuado y, frecuentemente, discriminatorio e indigno. Un ejemplo de esto último es la necesidad de hospitalizar e incluso aislar a los pacientes con tuberculosis, ya sea asintomática o clínica.

Actualmente, una gran mayoría de pacientes tuberculosos pueden ser tratados de forma ambulatoria y la hospitalización es no solo innecesaria, sino incluso inconveniente porque encarece el tratamiento e incrementa el riesgo de transmisión de la enfermedad en un medio – como el hospitalario – donde las personas son mucho más susceptibles de ser infectadas que la población sana. Solo en casos de formas clínicamente graves de la enfermedad, especialmente cuando hay comorbilidad – SIDA, trasplante, etc. – o cuando se requieran exploraciones complejas muy frecuentemente, puede ser aconsejable la hospitalización del paciente. Fuera de estas circunstancias, no ofrece ninguna ventaja y, además de lo ya indicado, perjudica al someterle a un internamiento y aislamiento de su entorno vital más

querido. En este sentido, cabe indicar que la necesidad de aislamiento de los pacientes tuberculosos es un concepto caduco y erróneo. Con los tratamientos actuales, la carga bacilar disminuye hasta 200 veces al cabo de tan solo dos semanas de tratamiento, al mismo tiempo que lo hace la intensidad de la tos y el volumen de esputo; todo ello hace que el riesgo de transmisión de la enfermedad prácticamente sea nulo a partir de la tercera semana de tratamiento.

El paciente bacilífero debe ocupar inicialmente una habitación individual bien ventilada y puede iniciar una vida familiar y social completamente normal en unas dos o tres semanas tras el inicio del tratamiento. Los fómites³³ no precisan ninguna medida higiénica especial. Antes de comenzar el tratamiento, ya sea quimioprofilaxis o la terapia de la forma activa, debe informarse al paciente sobre la importancia de mantener el tratamiento con el horario y la duración establecidos; asimismo, es importante instruir a los pacientes acerca de los eventuales efectos adversos de los medicamentos y el riesgo de interactuar con otros medicamentos. Esto es especialmente relevante en aquellos pacientes afectados por otras patologías concomitantes y, en particular, los pacientes con VIH/SIDA.

Tanto durante la quimioprofilaxis como el tratamiento de la forma activa de la tuberculosis pueden aparecer problemas importantes como el abandono temprano y la toxicidad hepática grave, por tanto el control clínico debe ser mensual. Se deben realizar determinaciones de enzimas hepáticas el primer mes y luego cada dos meses. En aquellos pacientes de los que se sospeche que no cumplen con las especificaciones del tratamiento puede recomendarse hacer pruebas analíticas (por ejemplo, observando la coloración rosada de la orina debida a la riampificina, o hacer la determinación de hidracina en orina; la hiperuricemia producida por la pirazinamida también puede ser un buen indicador de adhesión al tratamiento) para verificarlo. Si se confirmase el incumplimiento del tratamiento se recomienda administrar pautas de quimioprofilaxis secundaria supervisada semanalmente, intermitente bisemanal o directamente observada.

La mejor medida para controlar la aparición de efectos adversos producidos por el tratamiento es una adecuada formación del paciente, para que aprenda a identificarlos y a valorarlos. En general, no se necesitan controles analíticos rutinarios, siempre que el paciente no presente inicialmente ninguna otra condición asociada a la tuberculosis (hepatopatía, nefropatía, hiperuricemia, alteraciones hematológicas, otros tratamientos farmacológicos, etc.). De todos los efectos adversos potenciales del tratamiento, posiblemente el más relevante es la hepatotoxicidad; siendo frecuentes las elevaciones transitorias y asintomáticas de los valores de enzimas hepáticas (transaminasas, gamma-glutamil transpeptidasa, etc.), que no requieren ninguna modificación del tratamiento, salvo que se alcancen valores 5-10 veces superiores a los normales (<40 U/l). Debe suspenderse la medicación cuando aparezcan síntomas permanentes como náuseas, vómitos, anorexia, dolor hepático (suele corresponder con hepatomegalia) y, sobre todo, ictericia.

El control de la eficacia del tratamiento es sobretodo microbiológico y clínico. La radiología solo tiene un carácter confirmatorio de los anteriores, ya que tiene un escaso valor para valorar la evolución y revelar los fracasos del tratamiento; suele ser suficiente con una radiografía de tórax a los 2-3 meses del inicio del tratamiento y al final del mismo, con el fin de

³³ Generalmente se refiere a los artículos de uso personal del paciente: ropa interior y de cama, cubiertos, etc. En general, es cualquier objeto o sustancia inanimada capaz de transportar agentes infecciosos.

constatar el estado de las lesiones pulmonares residuales. Por el contrario, los cultivos de las muestras de esputo son el elemento más fiable para determinar la evolución del paciente en su respuesta al tratamiento. Suelen llevarse a cabo con muestras tomadas a los 2-3 meses del inicio, debiendo ser negativos como indicador del éxito del tratamiento. La baciloscopia directa (visualización de muestras de esputo mediante tinción y microscopía) tiene un valor solo relativo en el seguimiento del tratamiento antituberculoso.

Si se constata o se confía razonablemente en la adherencia del paciente al tratamiento, posiblemente no sean necesarios controles adicionales, siempre que no haya síntomas sugerentes de recaída o de fracaso terapéutico. Cuando existan dudas sobre dicha adherencia terapéutica (historia de fracasos previos, conducta no colaboradora, problemas neuropsiquiátricos, alcoholismo, drogadicción, dificultades económicas o de disponibilidad del tratamiento, ancianos o muy jóvenes) o en el caso de pacientes coinfectados por VIH, con silicosis o que utilicen pautas terapéuticas diferentes a la estándar, es preciso realizar baciloscopias a los 6, 12, 18 y 24 meses después de suspender el tratamiento; en cualquier caso, no se considera como alta bacteriológica hasta la negativización de tres cultivos sucesivos.

El papel del farmacéutico en la lucha contra la tuberculosis

El papel del farmacéutico en la lucha contra la tuberculosis tiene una doble y fundamental misión: actuar como profesional de la salud pública y asistir de forma individualizada a los pacientes y sujetos expuestos a la enfermedad, facilitando en unos casos su encauzamiento hacia el diagnóstico médico y tras la instauración del tratamiento pertinente, facilitar un seguimiento farmacoterapéutico que optimice los resultados terapéuticos y reduzca el riesgo de interacciones y efectos adversos clínicamente relevantes.

Pocas enfermedades tienen tantas implicaciones como la tuberculosis en la salud pública. Durante siglos e incluso durante muchas décadas del siglo XX la tuberculosis constituyó un grave problema que afectó a la población española, hasta el punto de crear una figura popular – incluso literariamente – del *tísico*, con aires de un patético romanticismo. Afortunadamente, esa situación del *tísico* abandonado a su suerte, casi irremediablemente la muerte tras algunos años de penalidades, ha sido trasmutada a la condición de enfermedad prevenible y tratable exitosamente. Diferentes campañas de detección y profilaxis han ayudado a ir reduciendo paulatinamente la trascendencia social y sanitaria de esta enfermedad.

Sin embargo, la sustancial mejora de la salud de los españoles ha dado lugar a un cierto enmascaramiento de la enfermedad y en ciertos casos se haya perdido intensidad en la prevención de la tuberculosis. Este fenómeno ha sido agravado por el fenómeno de la inmigración procedente de países donde la tuberculosis sigue siendo un importante y generalizado problema de salud. Estas corrientes migratorias, junto con unas excesivas relajación y descoordinación sanitarias locales, han dado lugar a un relativo renacimiento de la tuberculosis en países, como España, en los que era un problema sanitario prácticamente marginal hace tres décadas. En particular, la aparición creciente de casos de tuberculosos multirresistente e incluso ultrarresistente nos debe poner sobre aviso del problema real que constituye y que ni los pasaportes ni las fronteras físicas tienen ningún grado de utilidad para combatirlo.

Por tanto, todo el sistema sanitario debe tomar conciencia de la realidad de la tuberculosis y actuar en consecuencia. Los farmacéuticos, como sector profesional sanitario no son – obviamente – una excepción, y por tanto están llamados a ejercer sus labores y responsabilidades profesionales encaminadas a participar activamente promoviendo cuantas acciones sean necesarias para colaborar en el control y prevención de la tuberculosis. En este sentido, conviene recordar que la *Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias*, establece que "... corresponde a los Licenciados en Farmacia las actividades dirigidas a la producción, conservación y dispensación de los medicamentos, así como la colaboración en los procesos analíticos, **farmacoterapéuticos** y de **vigilancia de la salud pública**", en su artículo 6, punto 2b.

Esta doble implicación en materia de salud pública y de colaboración en los procesos farmacoterapéuticos ha sido posteriormente refrendada a nivel europeo por la *Directiva 2005/36/CE*, cuyo contenido fue recogido y ampliado por la *Orden CIN/2137/2008 por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Farmacéutico*. En particular, entre las diversas competencias profesionales reconocidas del farmacéutico, aquellas desarrolladas específicamente en el ámbito asistencial, farmacoterapéutico y de salud pública pueden resumirse en las siguientes:

- Evaluar los efectos terapéuticos y tóxicos de sustancias con actividad farmacológica.
- Diseñar, preparar, suministrar y dispensar medicamentos y otros productos de interés sanitario.
- Prestar consejo terapéutico en farmacoterapia y dietoterapia, así como en el ámbito nutricional y alimentario en los establecimientos en los que presten servicios.
- Promover el uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, así como adquirir conocimientos básicos en gestión clínica, economía de la salud y uso eficiente de los recursos sanitarios.
- Identificar, evaluar y valorar los problemas relacionados con fármacos y medicamentos, así como participar en las actividades de farmacovigilancia.
- Llevar a cabo las actividades de farmacia clínica y social, siguiendo el ciclo de atención farmacéutica.
- Intervenir en las actividades de promoción de la salud, prevención de enfermedad, en el ámbito individual, familiar y comunitario; con una visión integral y multiprofesional del proceso salud-enfermedad.

El farmacéutico como profesional de la salud pública

La oficina de farmacia constituye una atalaya de observación para la salud pública de extraordinaria importancia. El elevado número de personas que acude a una farmacia y la disponibilidad del farmacéutico, sin citas previas ni pago de ningún tipo, permite dispensar una atención personalizada que puede facilitar la detección de potenciales infectados por tuberculosis, **canalizándolos hacia la consulta médica** para su diagnóstico y, en su caso, el establecimiento del tratamiento más adecuado.

Pero, más allá de la canalización de enfermos ocultos hacia la consulta médica, la participación del farmacéutico en el ámbito de la oficina de farmacia puede resultar decisiva a la hora de **mejorar el estado de conocimiento de la enfermedad** por parte de la población general, informando y corrigiendo muchos de los tópicos carentes de justificación que circulan

en la sociedad en torno a la tuberculosis. El papel divulgativo y formativo en el ámbito de la oficina de farmacia puede permitir afrontar situaciones de discriminación y marginación que son sanitariamente injustificadas y socialmente inaceptables.

Una información rigurosa y adecuada al nivel cultural de cada persona que acude a una farmacia permitirá movilizar a posibles personas infectadas para que acudan a la consulta médica. Pero también permitirá ofrecer al resto de personas unas recomendaciones sanitarias científicamente contrastadas relacionadas con el control de la diseminación de la infección tuberculosa y la adopción de medidas eficaces, rechazando por el contrario otras ineficaces, costosas e injustas con la dignidad de las personas.

Un ejemplo de ello es el estudio realizado en Costa Rica (*Alpizar, 2012*) en un Área de Salud (Parrita), en el que se ha desarrollado un proyecto de educación que tenía como objetivo implementar un programa de Atención Farmacéutica orientado a los pacientes con tuberculosis. A cada paciente con tuberculosis se le proporcionaron tres sesiones de educación en las cuales se aplicó una pequeña entrevista al paciente y informándosele sobre las generalidades de la enfermedad, los tratamientos y la importancia de la adherencia al tratamiento recibido. Las sesiones fueron personalizadas, con el propósito de crear un enlace de confianza entre el farmacéutico y el paciente, y se realizan al inicio de la fase inicial de tratamiento, al final de la fase inicial y al final de la fase de continuación. Los resultados mostraron que el 100% de los pacientes indicaron que el programa de educación por parte de la farmacia, es de gran utilidad ya que a través de él pudieron conocer más sobre su padecimiento, tratamiento y medidas de prevención; además mencionaron que gracias a la información recibida perdieron el miedo hacia el tratamiento que recibían, todo lo cual permitió reforzar la participación del farmacéutico en el abordaje de la enfermedad, así como disminuir la oposición del paciente ante el tratamiento y minimizar los riesgos durante la entrega de los tratamientos, así como promover el concepto del farmacéutico como el especialista en medicamentos.

La incorporación de cerca de seis millones de inmigrantes a la sociedad española implica, sin duda, un reto sanitario de enorme importancia. Muchos de ellos provienen de zonas geográficas donde la tuberculosis es endémica y, en ocasiones, son portadores inconscientes del *Mycobacterium tuberculosis*. Por ello, la ayuda a identificar determinados síntomas o signos puede resultar decisivo para canalizar a un posible portador hacia la consulta médica y facilitar el diagnóstico y, si fuera preciso, el tratamiento correspondiente.

El farmacéutico y la labor asistencial individualizada

Además de la información sobre la enfermedad, su detección y las medidas higiénico-sanitarias más adecuadas, la quimioprofilaxis y la terapéutica de la tuberculosis activa hacen del sujeto afectado un candidato idóneo para la realización de un **seguimiento farmacoterapéutico** por parte del farmacéutico, siempre en coordinación con el médico.

Con el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes tuberculosos diagnosticados y con un plan de tratamiento establecido por el especialista, se busca fundamentalmente:

- Colaborar con el médico, invitando al paciente a **cumplir con todas las especificaciones recibidas**, tanto desde el punto de vista posológico como de duración del tratamiento.
- Recordar al paciente la importancia de **cumplir el calendario prefijado de visitas al médico**, con el fin de determinar la evolución clínica y microbiológica de la enfermedad.

- Aleccionar permanentemente sobre la importancia de **cumplir estrictamente el tratamiento** prescrito, tanto para garantizar la resolución definitiva de la tuberculosis como para evitar la formación de resistencias, que incidiría en la aparición de fracasos terapéuticos o de recaídas.
- Establecer cuantas medidas se consideren pertinentes para detectar el **cumplimiento del tratamiento prescrito**, tanto directas (contabilización del contenido de los envases y duración prevista de los mismos, correlacionándolo con la frecuencia de las dispensaciones) como indirectas (preguntas sobre el color de la orina, como testigo del uso de rifampicina o análisis clínicos con datos de la uricemia, como indicador del uso de pirazinamida, por ejemplo).
- Ayudar a detectar y registrar, cuando proceda, la **aparición de eventos adversos** potencialmente relacionados con el tratamiento (o con la propia enfermedad). Particularmente, es crucial enseñar a reconocer cualquier signo de ictericia mediante la observación frecuente y sistemática de la córnea (donde se visualiza más fácilmente el color amarillo característico de este cuadro), como forma de prevenir **reacciones hepatotóxicas graves**. La aparición y persistencia de **náuseas y vómitos**, así como de la pérdida de apetito y de dolor en la parte inferior del abdomen, pueden ser sugerentes de toxicidad por los fármacos empleados y ello requiere suspender inmediatamente el tratamiento y acudir a la consulta médica. Esto es especialmente importante en pacientes afectados concomitantemente por otras enfermedades.
- Los fármacos antituberculosos son capaces de provocar **interacciones con numerosos medicamentos**. Esto implica que debe advertirse al paciente que debe evitar realizar ningún tipo de automedicación, dado que ello podría redundar en la reducción de la eficacia y/o el incremento de la toxicidad de alguno de los medicamentos. Dada la complejidad de las posibles interacciones y el número potencial de las mismas, se recomienda recurrir a la Bot PLUS o aplicaciones informáticas de gestión soportados por Bot PLUS para chequear las posibles interacciones con otros medicamentos.

El abandono del tratamiento antituberculoso supone una barrera importante para el control de la tuberculosis, porque se relaciona con fracaso del tratamiento, con el desarrollo de farmacoresistencia, con la diseminación de la infección y con incrementos en los costes de tratamiento. Entre las posibles causas de abandono se han descrito la larga duración del tratamiento, el alto número de dosis y de medicamentos, la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y la desinformación sobre la enfermedad y su tratamiento.

En un estudio de casos (265) y controles (605) no pareado en pacientes diagnosticados de tuberculosis en Perú durante 2004-2005 y que finalizaron tratamiento hasta septiembre de 2006, se estudió la **adherencia** definiendo como casos los pacientes que abandonaron el tratamiento durante ≥ 30 días consecutivos, y como controles los que completaron el tratamiento sin interrupción. El abandono del tratamiento en este estudio se asoció al sexo masculino (cociente de riesgos, CR= 1,62; IC_{95%} 1,07 a 2,44), al hecho de sentir malestar durante el tratamiento (CR= 1,76; IC_{95%} 1,19 a 2,62), a antecedentes de abandono previo (CR= 7,95; IC_{95%} 4,76-13,27) y al consumo de drogas recreativas (OR= 3,74; IC_{95%} 1,25 a 11,14). Considerando la interacción entre antecedentes de abandono previo y pobreza, el riesgo de abandono aumenta notablemente (CR= 11,24; IC_{95%} 4,0 a 31,62). Por el contrario, recibir

buena información sobre la enfermedad (CR= 0,25; IC_{95%} 0,07 a 0,94) y poder acceder al sistema sanitario en los horarios ofertados (08.00-20.00h) (CR= 0,52; IC_{95%} 0,31 a 0,87) se asociaron a un mejor cumplimiento.

Un aspecto especialmente relevante en el ámbito de la farmacia comunitaria, es su potencial papel en el abandono del tabaquismo. En este sentido, debe tenerse presente que el **tabaquismo activo** aumenta el riesgo de infección por tuberculosis de 2 a 2,5 veces y se asocia de forma significativa con tuberculosis recurrente y mortalidad por tuberculosis. Varios estudios observacionales han mostrado asociaciones entre el tabaquismo y los resultados deficientes del tratamiento de la tuberculosis, como un aumento en la tasa de pérdidas durante el seguimiento, la gravedad de la enfermedad, la farmacorresistencia y la conversión lenta del frotis. Debido a que la mayoría de las anomalías inmunológicas relacionadas con el tabaquismo son reversibles en el transcurso de seis semanas del abandono del hábito de fumar, este abandono puede tener efectos positivos significativos sobre los resultados del tratamiento y de la recurrencia de la tuberculosis, así como sobre las enfermedades pulmonares futuras. Sin embargo, en una revisión sistemática (*Jeyashree, 2016*) no se encontraron ensayos controlados aleatorios metodológicamente rigurosos sobre esta materia, aunque actualmente hay varios estudios clínicos en curso.

Los pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar habitualmente reciben un régimen de tratamiento de primera línea estándar que consiste en combinaciones de 2 a 4 fármacos, durante periodos globales de al menos seis meses, lo que implica la necesidad de mantener un elevado grado de adherencia al tratamiento, como ya se ha dicho. Una de las medidas más ampliamente recomendadas es la utilización de **combinaciones en dosis fijas** de estos fármacos. Con el fin de comparar la eficacia, la seguridad y la aceptabilidad de los regímenes antituberculosos administrados como combinaciones en dosis fijas en comparación con formulaciones farmacéuticas con fármaco único para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticada, se ha llevado a cabo una revisión sistemática (*Gallardo, 2016*) en la que se encontró que las combinaciones a dosis fijas, comparadas con las formulaciones farmacéuticas con fármaco único, se encontró poca o ninguna diferencia en la conversión del frotis o del cultivo de esputo al final del tratamiento (cociente de riesgos, CR= 0,99; IC_{95%}: 0,96 a 1,02), en la incidencia de eventos adversos graves (CR= 1,45; IC_{95%}: 0,90 a 2,33) y en los eventos adversos que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (CR= 0,96; IC_{95%}: 0,56 a 1,66). En definitiva, parece que las combinaciones en dosis fijas y las formulaciones farmacéuticas con fármaco único probablemente tienen efectos similares para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar recién diagnosticada.

Bibliografía

- **Alpizar Campos MG.** Programa de Atención Farmacéutica para pacientes con tuberculosis en el Área de Salud de Parrita. *Pharmaceutical Care La Farmacoterapia.* 2012; 1(2): 4-13. Disponible en: <http://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pharmaceutical/article/view/10393/9759>
- **Barragán Prada H, Loza Fernández de Bobadilla E, Gómez García de la Pedrosa E, Tato Díez M.** Infecciones del tracto respiratorio. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 305-40.
- **Culqui DR, Munayco CV, Grijalva CG, Cayla JA, Horna-Campos O, Alva K, Suarez LA.** Factores asociados al abandono de tratamiento antituberculoso convencional en Perú. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 150-5 - Vol. 48 Núm.5 DOI: 10.1016/j.arbres.2011.12.008. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/factores-asociados-al-abandono-tratamiento/articulo/S0300289612000075/>
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Tuberculosis. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tuberculosis/Pages/index.aspx>
- **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Annual Epidemiological Report 2016 – Tuberculosis. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx>
- **Gallardo C, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker L, Caylà J, Bonfill Cosp X.** Combinaciones de fármacos en dosis fijas versus formulaciones farmacéuticas con fármaco único para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 5. Art. No.: CD009913. DOI: 10.1002/14651858.CD009913. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2011573413&DocumentID=CD009913>
- **Gil de Miguel Á.** Inmunoterapia antiinfecciosa. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 205-69.
- **Gullón J, García-García J, Villanueva M, Álvarez-Navascues F, Rodrigo T, Casals M et al.** Costes de la tuberculosis en España: factores relacionados. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52: 583-9.
- **Instituto de Salud Carlos III.** Enfermedades de Declaración obligatoria. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/EDO2015.pdf
- **Jeyashree K, Kathirvel S, Shewade H, Kaur H, Goel S.** Intervenciones de abandono del hábito de fumar para los resultados del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 1. Art. No.: CD011125. DOI: 10.1002/14651858.CD011125. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2011573413&DocumentID=CD011125>
- **Organización Mundial de la Salud (OMS).** La OMS insiste en la necesidad urgente de apostar por la I+D para luchar contra la tuberculosis farmacorresistente y los patógenos resistentes a los antibióticos que son actualmente prioritarios. (28 de febrero de 2017). <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/drug-resistant-tb/es/>

- **Organización Mundial de la Salud (OMS)**. Informe mundial sobre la tuberculosis. (2015). http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_execsummary_es.pdf?ua=1
- **Steingart K, Schiller I, Horne D, Pai M, Boehme C, Dendukuri N**. Prueba MTB/RIF Xpert® para la tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 1. Art. No.: CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2011573413&DocumentID=CD009593>
- **StopTBP Partnership**. World TB Day 2017. http://www.stoptb.org/events/world_tb_day/
- **Theron G, Peter J, Richardson M, Barnard M, Donegan S, Warren R, Steingart K, Dheda K**. Exactitud diagnóstica del ensayo con el GenoType® MTBDRsl para la detección de resistencia a los fármacos antituberculosos de segunda línea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 10. Art. No.: CD010705. DOI: 10.1002/14651858.CD010705. Disponible en: <http://www.bibliotecacochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2011573413&DocumentID=CD010705>