



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 65

**Tuberculosis:
un riesgo reemergente**

TUBERCULOSIS: UN RIESGO REEMERGENTE

El 24 de marzo se celebra el Día Mundial de la Tuberculosis, con el objetivo de generar un mayor nivel de conciencia respecto de la epidemia mundial de tuberculosis y de los esfuerzos para acabar con una enfermedad que actualmente, infecta a un tercio de la población mundial, de la que un 5-10% acaba por desarrollar la forma activa de la enfermedad.

La organización de esta celebración corre a cargo de la **Alianza Mundial “Alto a la Tuberculosis”**, una red de organizaciones y países que lucha contra la enfermedad. La elección de esta fecha del calendario se hace para conmemorar el día en que el Robert Koch aisló el bacilo de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) en 1882, identificándolo como el agente causal la enfermedad.

Pese a que la tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable, cada año se infectan alrededor de diez millones de personas y cerca de dos millones mueren por su causa. Con su estrategia Alto a la Tuberculosis y su apoyo al Plan Mundial para Detener la Tuberculosis, la Organización Mundial de la Salud (OMS) está tratando de lograr una disminución radical de la carga de la enfermedad y de reducir a la mitad su prevalencia y mortalidad para 2015.

Estrategia “Alto a la Tuberculosis”

Para detener la tuberculosis, la OMS ha formulado una nueva estrategia de seis puntos que aprovecha los éxitos del enfoque DOTS¹ y aborda expresamente los principales problemas que plantea la enfermedad. Según la OMS, el objetivo es reducir radicalmente la carga mundial de tuberculosis para 2015, garantizando que todos los pacientes, entre ellos los coinfectados por el VIH y los que padecen tuberculosis resistente, se beneficien del acceso universal a un diagnóstico de gran calidad y a un tratamiento centrado en el paciente. La estrategia también apoya el desarrollo de nuevos instrumentos eficaces para prevenir, detectar y tratar la enfermedad.

La estrategia *Alto a la tuberculosis* es la base sobre la que asienta el *Plan Mundial para Detener la tuberculosis 2006-2015*, elaborado por la *Alianza Alto a la Tuberculosis*, cuyos objetivos concretos son:

- Alcanzar el acceso universal a la atención de alta calidad para todos los pacientes con tuberculosis;
- Reducir el sufrimiento humano y la carga socioeconómica asociados a la tuberculosis;
- Proteger a las poblaciones vulnerables de la tuberculosis, la coinfección tuberculosis/VIH y la tuberculosis multirresistente;
- Apoyar el desarrollo de nuevas herramientas y facilitar su uso efectivo y oportuno;
- Proteger y promover los derechos humanos en la prevención, atención y control de la tuberculosis.

Como metas temporales se establece 2015 como fecha para conseguir reducir la prevalencia y la mortalidad por tuberculosis en un 50% respecto a 1990, estableciendo al año 2050 como tope para

¹ DOTS: tratamiento de observación directa a corto plazo.

eliminar la tuberculosis como problema de salud pública². Para ello, se han definido los siguientes componentes:

1. Proseguir la expansión de un DOTS de calidad y mejorarlo

- 1.1. Garantizar un compromiso político con financiación adecuada y sostenida;
- 1.2. Asegurar la detección de temprana de casos mediante pruebas bacteriológicas de calidad garantizada;
- 1.3. Proporcionar un tratamiento estandarizado, con supervisión y apoyo al paciente;
- 1.4. Asegurar un sistema eficaz de suministro y gestión de medicamentos;
- 1.5. Monitorear y evaluar el desempeño e impacto de las acciones de control.

2. Abordar la coinfección tuberculosis/VIH, la tuberculosis multirresistente y las necesidades de las poblaciones pobres y vulnerables

- 2.1. Expandir la implementación de las actividades de colaboración tuberculosis/VIH;
- 2.2. Expandir las actividades de prevención y control de la tuberculosis multirresistente;
- 2.3. Abordar las necesidades de los contactos de pacientes con tuberculosis y de las poblaciones pobres y vulnerables.

3. Contribuir al fortalecimiento del sistema de salud basado en la atención primaria

- 3.1. Contribuir a la mejora de las políticas de salud, desarrollo de los recursos humanos, financiación, suministros, prestación de servicios e información;
- 3.2. Fortalecer el control de infecciones en los servicios de salud, sitios de congregación y en los hogares;
- 3.3. Mejorar la redes de laboratorios e implementar Atención Integral de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (AITER/PAL);
- 3.4. Adaptar intervenciones exitosas en otros campos y sectores; y fomentar la acción sobre los determinantes sociales de la salud.

4. Involucrar a todos los proveedores de salud

- 4.1. Involucrar a todos proveedores de salud públicos, voluntarios, corporativos y privados a través de la iniciativa Alianza Público-Privado (APP/PPM);
- 4.2. Promover las Estándares Internacionales de la Atención de la Tuberculosis.

5. Apoyar a los afectados por la tuberculosis y a las comunidades mediante alianzas

- 5.1. Proseguir las actividades de abogacía, comunicación y movilización social (ACMS);
- 5.2. Fomentar la participación comunitaria en la promoción de la salud, prevención y atención de la tuberculosis;
- 5.3. Promover la Carta del Paciente para la atención de la tuberculosis.

6. Posibilitar y promover investigaciones

- 6.1. Realizar investigaciones operativas con enfoque programático;
- 6.2. Abogar y participar en investigaciones para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, medicamentos y vacunas.

Definición

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa producida por especies del género *Mycobacterium* que padecen el hombre y muchas especies animales. Puede afectar cualquier parte del organismo, aunque lo más frecuente es la presentación como un cuadro de enfermedad pulmonar. Se caracteriza por la formación de nódulos, denominados **tuberculomas**, redondeados, de color blanco amarillento y duros durante su evolución, que se reblandecen y adquieren el aspecto y

² Prevalencia ≤ 1 caso por millón de habitantes.

consistencia de pus. Los tuberculosas dan lugar a la cavitación de los tejidos en donde aparecen, con la consiguiente pérdida de función del órgano afectado.

Existen evidencias paleolíticas de tuberculosis vertebral en restos neolíticos precolombinos, así como en momias egipcias que datan aproximadamente del año 2400 a.C. Quizá la primera referencia bibliográfica de esta enfermedad se encuentre en *El Antiguo Testamento*, donde se menciona a la enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto, tradicional 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, gástrico y genitourinaria.

Clasificación

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, hablamos asimismo de **tuberculosis multirresistente** o MDR (del inglés *multidrug-resistant*), que no responde a los tratamientos convencionales de primera línea, y **tuberculosis ultrarresistente** o XDR (del inglés *extensively drug-resistant*), causada por bacterias resistentes también a fármacos de segunda línea. En este sentido, la OMS calcula que entre 2011 y 2015 se producirán más de 2 millones de nuevos casos de tuberculosis multirresistente.

El *Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades* (CDC) de EEUU introdujo en 1994 una clasificación basada en la patogénesis que permite orientar mejor las actuaciones a llevar a cabo. Dicha clasificación establece seis clases (de 0 a V): *ni exposición ni infección* (0), *exposición pero no evidencia de infección* (I), *infección latente* (II; tuberculina+, sin evidencia clínica ni radiológica de tuberculosis, cultivos negativos), *tuberculosis activa* (III; cultivos positivos y evidencia clínica y/o radiológica, con independencia de la prueba de la tuberculina), *tuberculosis previa* (IV; historial de tuberculosis, tuberculina+, cultivos negativos, sin evidencia clínica, evidencia radiológica estabilizada) y *sospecha de tuberculosis* (V; pendiente de diagnóstico).

Epidemiología

La tuberculosis es una patología con una elevada incidencia. 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. De ahí la importancia de controlarla, considerando su abordaje tanto desde un punto de vista individual (curar al sujeto afectado) como de salud pública (controlar los casos y evitar la transmisión a otros).

La mayor prevalencia de la tuberculosis se presenta en los países con menor renta per cápita (asiáticos y africanos), en los que la situación se agrava además al coincidir con una tasa elevada de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para una prevalencia 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 (50) y América (25). Por lo que respecta a Europa, tiende a concentrarse en los países del Este, concretamente en Rumanía (100), Lituania (60), Letonia (43), Bulgaria (35), Estonia (25), Portugal (21), Polonia (18) y España (14).

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 de desarrollo o por falta de notificación en el mundo desarrollado.

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. Desde el año 2000 hasta el año 2004 las estrategias de erradicación condujeron a una disminución, pero desde 2004 parece mantenerse estable.

Según el Instituto Nacional de Estadística se registraron en España 5.452 casos de tuberculosis respiratoria (que representa aproximadamente un 75% de todos los casos de tuberculosis) en 2010. El perfil de los pacientes afectados es muy diverso (sujetos inmunodeprimidos o portadores del VIH, indigentes o inmigrantes procedentes de países en vías de desarrollo). Desde 2006, España ha ido reduciendo su tasa de incidencia de tuberculosis de 18,3 casos por cada 100.000 habitantes a 13,6 casos por 100.000 habitantes en 2009, y se mantiene en octavo lugar entre los países de la Unión Europea con mayor tasa de incidencia. 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 y pobreza) 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.

La mayor parte 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%).

Los factores de riesgo que las hacen más propensas a enfermar pueden agruparse en cuatro grandes categorías:

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

Aspectos clínicos

La clínica de la enfermedad tuberculosa es muy variada e inespecífica, superponible a la de cualquier otra infección bacteriana que afecte a los mismos órganos, llamando especialmente la atención la alta frecuencia con la que pasa desapercibida la infección primaria (primoinfección) y la persistencia de la sintomatología en la secundaria.

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 tanto al mantenimiento de la enfermedad tuberculosa, especialmente 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” 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.

En caso de presentar síntomas, suele hacerlo como un síndrome febril con afectación del estado general. 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 hemoptisis. Esta última, aunque suele reducirse a esputo hemoptoico o hemoptisis leve, es indicativa de enfermedad avanzada, aunque debe tenerse en cuenta que la sobreinfección por *Aspergillus spp.* (aspergiloma) de una cavidad tuberculosa crónica puede ocasionar también hemoptisis, sin que haya actividad del proceso tuberculoso. Es muy raro encontrar ya casos de hemoptisis grave, como consecuencia de la afectación de una arteria pulmonar por una cavidad (*aneurisma de Rasmussen*).

La pleuritis tuberculosa suele presentarse generalmente de forma unilateral, y puede asociarse a dolor pleurítico agudo o recurrente. Generalmente, los síntomas sistémicos no son muy llamativos, aunque se puede presentar como una enfermedad febril aguda.

Como ya se ha comentado, la diseminación vía hematógena 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 es pulmonar (80%).

Entre las formas de **tuberculosis extrapulmonar** las más comunes son:

- **Tuberculosis miliar** (por diseminación hematógena): 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.
- **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; puede presentar síndrome miccional (disuria o molestias al orinar, urgencia, dolor lumbar) y cuadro general con fiebre, astenia, y anorexia.
- **Tuberculosis meníngea**: 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 observará 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.
- **Otras manifestaciones**: Como son afectación del sistema nervioso central causando meningitis tuberculosa. O bien afectar a la laringe produciendo odinofagia aunque ésta última se suele asociar a tuberculosis pulmonar.

Etiopatogenia

En el hombre el agente patógeno habitual es el *Mycobacterium tuberculosis*. Se trata de un germen que se replica muy lentamente, comparado con otros agentes infecciosos (una vez cada 24 horas en el organismo humano). 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 pulmón es el más frecuentemente afectado y, dentro de éste, se favorece la presencia de lesiones en las zonas más ricas en oxígeno (el lóbulo pulmonar superior y la región superior del lóbulo inferior).

Aunque las micobacterias en general pueden variar mucho en su morfología, desde formas coccoides 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, y se observan como bacilos gram+ con tinción irregular.

Son bacilos no formadores de esporas, sin flagelos ni cápsula. La estructura celular de *M. tuberculosis* consta de un gruesa pared, separada de la membrana celular por el espacio periplasmico, 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 períodos 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.

La transmisión de la enfermedad es casi exclusivamente por vía aérea. La inhalación de bacilos liberados al medio por un sujeto infectado (gotitas de Flügge expulsadas al hablar, toser o estornudar) basta para contraer la infección. La probabilidad de transmisión aumenta con el número de microorganismos expelidos por el sujeto afectado, su concentración en el medio, el tiempo de exposición a este medio y el estado inmunitario del individuo expuesto. Por ello, la incidencia es mayor en sujetos que conviven estrechamente con sujetos afectados y entre las personas inmunodeprimidas.

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 da lugar a una lesión granulomatosa blanco-grisácea característica que evoluciona hacia la formación de un tuberculoma, con un centro necrótico, rodeado de macrófagos y linfocitos, y que constituirá 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 hematogena 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.

Pruebas diagnósticas

La prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa todavía es la **prueba de la tuberculina** (PT). Esta pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso, que se adquiere después de una infección producida por *M. tuberculosis*.

En España se recomienda emplear el derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina PPD-RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 ml, que es la bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina de patrón internacional, la PPD-S. Debe practicarse según la técnica de Mantoux, por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo, lejos de las venas y en piel que no presente lesiones. Para tener la seguridad de que la administración de la dosis ha sido intradérmica, deberá aparecer un habón después de la inyección.

La PT debe realizarse a la población que presente mayor probabilidad de infección y que podrían beneficiarse de un tratamiento, o también a 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 indicado la PT en una embarazada:

1. Síntomas sugesivos de TB.
2. Infección VIH.
3. Situaciones médicas distintas al VIH que aumentan el riesgo de TB (ver tabla1).
4. Contactos con personas con TB pulmonar o laringea.
5. Inmigrantes de áreas donde la TB tiene una incidencia alta.

La vacuna del sarampión, paperas, y rubeola puede causar falsos negativos de la PT. Por lo que se aconseja administrar la PT y la vacuna el mismo día o 6 semanas después.

Tabla de indicaciones de la prueba de tuberculina

(Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica)

Convivientes y contactos íntimos de pacientes tuberculosos
Personas cuya radiografía de tórax presente imágenes indicativas de tuberculosis inactiva
Personas con sospecha clínica y/o radiológica de presentar enfermedad tuberculosa
Personas que si están infectadas tienen un especial riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Adicción a drogas por vía parenteral
Marginación social
Enfermedades inmunodepresoras: leucocitosis, linfoma y otras neoplasias
Tratamiento inmunodepresor prolongado, tratamiento contra el factor de necrosis tumoral alfa y candidatos a trasplante

Personas que si están infectadas constituyen un riesgo social y epidemiológico en caso de desarrollar tuberculosis activa

- Cuidadores de guarderías infantiles
- Personal docente
- Personal sanitario
- Personal de prisiones

Estudios epidemiológicos y control de programas antituberculosos

La lectura se realiza a las 72 h midiendo en milímetros sola la induración (no la zona eritematosa) que se obtenga en la zona de la inyección y haciendo la medición según el diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo. La interpretación del resultado de la PT depende del tamaño de la induración y de los factores de riesgo epidemiológicos y la situación médica del individuo.

Se considerará que una PT es positiva cuando presente una induración **igual o mayor de 5 mm**, en seropositivos al VIH, personas que tengan conductas de riesgo para VIH y que rechazan hacerse un test para detección del VIH, contactos próximos de personas con tuberculosis pulmonar o laríngea, o evidencia radiológica de TB antigua curada. Por su parte, se considera positiva cuando haya una induración **igual o mayor de 10 mm** en personas con otros factores de riesgo para tuberculosis (diabetes mellitus, silicosis, tratamiento esteroideo prolongado u otro tratamiento inmunosupresor, cáncer de cabeza o cuello, neoplasia hematológica, IRCT, gastrectomía o by-pass intestinal, síndrome de malabsorción intestinal, o bajo peso), historia de utilización de drogas (ej. alcohol, cocaína) o usuarios de drogas por vía parenteral que sean seronegativos para el VIH, personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones, correccionales, centros para la deshabituación de toxicómanos, personal sanitario y niños menores de 5 años. Finalmente, se considera positiva cuando haya una induración **igual o mayor de 15 mm** en personas que no cumplen ninguno de los criterios anteriores. En cualquier caso, conviene no olvidar que existen numerosos factores personales y farmacotécnicos que pueden reducir la respuesta a la prueba de la tuberculina.

La administración previa de vacuna antituberculosa BCG al sujeto complica la interpretación de la PT 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 vacunados no infectados por *M. tuberculosis*, los cuales pueden tener una reacción negativa a la PT. Sin embargo, si se vuelve a realizar un nueva PT 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. El 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 PT negativa hay que realizarles una segunda PT entre 7 y 10 días después, y el resultado de esta segunda PT será el que se tome como definitivo.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa, conocidas como **IGRA** (*Interferon-Gamma Release Assays*), basadas en la **detección de interferón gamma (IFN- γ) liberado** como respuesta a la estimulación in vitro de las células T sensibilizadas presentes en sangre periférica, con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Estas técnicas IGRA presentan numerosas ventajas, ya que permiten resultados rápidos (24 horas), no afectan a los resultados de pruebas posteriores y no hay sesgo en la interpretación. Además, la vacunación previa con BCG no afecta a los resultados ni tampoco las infecciones por micobacterias atípicas. La sensibilidad es mayor que la prueba de la tuberculina en enfermedad tuberculosa, en pacientes inmunodeprimidos o mal nutridos y en contactos recientes con pacientes bacilíferos.

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

- *Baciloscopía*. Se han de obtener al menos tres esputos seriados de buena calidad (primer esputo de la mañana de tres días consecutivos) para baciloscopía. 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 baciloscopía. El inconveniente de la larga espera necesaria para obtener el resultado (hasta 4 semanas o incluso más).
- *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.
- *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 los cultivos, ya que precisa un periodo de incubación de 4-8 semanas.

Entre el resto de pruebas diagnósticas utilizadas por los médicos la más común es la **radiología**, a pesar de que tanto las formas pulmonares como las extrapulmonares de la tuberculosis carecen de signos radiológicos específicos (patognomónicos), por lo que tiene un carácter más bien confirmatorio.

En tuberculosis pulmonar, las alteraciones radiológicas más frecuentes se localizan 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.

Cuando afecta al riñón, se pueden ver calcificaciones dentro del parénquima renal 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 los últimos años se han incluido métodos moleculares como coadyuvante en el diagnóstico directo en pacientes con sospecha de enfermedad tuberculosa. Las técnicas se basan en la amplificación de fragmentos de ADN de *M. tuberculosis* mediante PCR en las muestras clínicas. Las distintas técnicas tienen valores predictivos positivos del 90-100%, aunque no se considera que tales estudios puedan sustituir, por el momento, a la realización del cultivo de las micobacterias.

Agentes antituberculosos

Los agentes activos frente a los gérmenes causantes de la tuberculosis y otras infecciones producidas por micobacterias forman un grupo muy heterogéneo, lo que hace prácticamente imposible establecer una relación farmacológico-estructural coherente. Por este motivo, se suele agrupar a estos medicamentos en función de criterios fundamentalmente clínicos, según su eficacia terapéutica, el riesgo de desarrollo de resistencia micobacteriana y el perfil de toxicidad:

- a) **Fármacos de primera línea**, que ofrecen un mayor cociente eficacia/riesgo. Entre ellos se encuentran: isoniazida, rifampicina, rifabutina, etambutol, pirazinamida y estreptomicina. 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.
- b) **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 tiocarliida, la prontiamida 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*.

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 impide la prolongación de un ácido graso C26, inhibiendo la síntesis oxígeno-dependiente de ácidos grasos de cadena muy larga, precursores de 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.

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 CYP2C9.

Los efectos secundarios más frecuentes de la isoniazida 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. 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 la capacidad que tiene la isoniazida 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.

Pirazinamida

La pirazinamida presenta acción micobactericida. Aunque su estructura es similar a 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.

Entre los fármacos que presentan las interacciones farmacológicas con pirazinamida se pueden mencionar probenecid (disminución de la acción uricosúrica de probenecid, ya que pirazinamida bloquea la eliminación de ácido úrico), allopurinol (reducción del efecto hipouricemiante) y ciclosporina (reducción de los niveles plasmáticos de ciclosporina, por inducción del metabolismo hepático). Puede aumentar el aclaramiento de rifampicina.

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.

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*.

Por su parte, 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. gordoneae* 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.

Las rifamicinas presentan acción sinérgica con la anfotericina sobre algunos hongos microscópicos, ya que la anfotericina facilita la penetración de estos fármacos al interior de la célula fúngica. La resistencia a rifampicina se desarrolla muy rápidamente si se utiliza como fármaco único. El mecanismo de resistencia se produce 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.

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.

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 toxicidad renal 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 el 11% de los pacientes puede producir erupción cutánea. También puede observarse neutropenia y en menor medida trombocitopenia. 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.

El etambutol actúa específicamente sobre *M. tuberculosis* y algunas micobacterias atípicas (*M. bovis*, *M. marinum*, algunas cepas de *M. kansasi*, *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 estreptomicina en el tratamiento de la tuberculosis cuando se sospecha cierto grado de resistencia a isoniazida.

Frente a los restantes antituberculosos, el etambutol no parece interaccionar 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.

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.

Estreptomicina

La estreptomicina fue el primer fármaco verdaderamente eficaz disponible para el tratamiento de la tuberculosis. Es un miembro de la serie de antibióticos aminoglucósidos, concretamente de los derivados de la estreptidina, diferenciado de los derivados de la 2-desoxiestreptamina (amikacina, kanamicina, tobramicina, gentamicina, etc.).

Los aminoglucósidos actúan uniéndose a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, provocando una lectura errónea del ARNm que conduce a que el ribosoma incorpore un aminoácido inadecuado (codificado en el ARNm) en la proteína en formación. En definitiva, la proteína formada es anómala y carece de utilidad para la bacteria. Es activa frente a *M. tuberculosis* (CMI: 0,2-10 mg/L) y *M. bovis* (CMI: 8 mg/L), *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* y otras especies de *Yersinia* y *Brucella*. Ocasionalmente son susceptibles cepas de *M. kansasii* y *M. marinum*. Cuando se utiliza como monoterapia aparecen rápidamente resistencias, las cuales se retrasan considerablemente cuando se asocia con isoniazida, rifampicina u otros fármacos antituberculosos.

La nefotoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos es bien conocida y dependientes de la dosis. También es común la toxicidad sobre el VIII par craneal que, en el caso de la estreptomicina, se manifiesta especialmente con afectación de la rama vestibular del octavo nervio craneal, provocando una laberintitis manifestada precozmente como vértigo, debida a lesiones neuronales irreversibles.

Otros antituberculosos

La **capreomicina** tiene acción micobacteriostática que actúa específicamente 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 moderadamente 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).

Tratamiento de la tuberculosis

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;
- Administrarlos en una sola toma diaria (o en el menor número posible) y a las dosis adecuadas según el peso y la edad del sujeto, para mejorar el cumplimiento y la eficacia del tratamiento;
- Durante el tiempo necesario, de forma que se evite la aparición de recidivas y la selección de cepas resistentes.

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.

La justificación del **uso simultáneo de diversos fármacos** en el tratamiento de la tuberculosis se fundamenta en que cuando una población de bacilos tuberculosos, que nunca ha estado en contacto con fármacos, alcanza un número determinado de bacilos, aparecen de forma espontánea cepas mutantes resistentes a dichos fármacos (*mutantes resistentes naturales*). Su aparición está relacionada con la densidad de la población bacilar y su velocidad de crecimiento, y también con el tiempo de exposición y las características de los diferentes fármacos. Por ejemplo, el promedio de bacilos requeridos para que aparezca una cepa mutante resistente a isoniacida es de 100.000 a 1.000.000 (10^5 - 10^6), mientras que para la rifampicina es de 10^7 - 10^8 , para estreptomicina de 10^5 - 10^6 , para la pirazinamida de 10^2 - 10^4 y para el etambutol de 10^6 .

Si se administra un solo fármaco a un paciente cuya densidad de población bacilar es elevada (como ocurre en las cavernas tuberculosas), aunque inicialmente se destruya la mayoría de la población bacilar, con el paso del tiempo las mutantes resistentes darán origen a una población bacilar totalmente resistente. Esto se corresponde clínicamente, con una mejoría inicial y negativización del esputo, seguida de un empeoramiento clínico y de la reaparición de bacilos en el esputo. Si por el contrario se administra una combinación de fármacos resulta mucho más improbable que la población bacilar sea lo suficientemente numerosa como para seleccionar mutantes resistentes.

Sin embargo, además de la resistencia natural, existen otros tipos de resistencia que deben de tenerse en cuenta al plantear una pauta de tratamiento. La **resistencia primaria** es la que se presenta en pacientes que nunca han estado expuestos anteriormente a fármacos antituberculosos; posiblemente, es el resultado del contagio por bacilos con resistencias adquiridas. La mayoría de veces la resistencia es a un solo fármaco, habitualmente isoniacida o estreptomicina. Por su parte, la **resistencia secundaria o adquirida** es el producto de un tratamiento incorrecto y fruto de la selección de bacilos mutantes naturalmente resistentes al fármaco activo.

Otro de los aspectos generales relevantes del tratamiento de la tuberculosis es una **duración suficiente del tratamiento**, que permita eliminar las diferentes poblaciones bacilares y evitar así la aparición de recidivas. La importancia de esta medida se debe a que todo paciente tiene diversas subpoblaciones bacilares de diferente localización, con una gran variedad en su actividad metabólica y velocidad de crecimiento, que pueden ser interferidos de forma diferente por los distintos fármacos antituberculosos.

La subpoblación extracelular es la que está en activa multiplicación, preferentemente en las paredes de las cavernas donde el contenido de oxígeno es alto; estos, por su cuantía, son los que determinan la gravedad de la enfermedad y el contagio, y los que tienen una gran cantidad de mutantes

naturales inicialmente resistentes. Sobre esta subpoblación actuarían los fármacos bactericidas, cuya acción sería máxima durante los primeros días del tratamiento.

La subpoblación localizada en el material caseoso, donde el pH es neutro, pero el contenido de oxígeno es bajo, y que estaría la mayor parte del tiempo con una actividad metabólica muy reducida y durante períodos cortos, en los cuales actuarían los fármacos. En esta población, la rifampicina es especialmente efectiva puesto que su efecto es muy rápido y por ello precisa de períodos cortos de actividad metabólica a diferencia de los otros fármacos, como la isoniazida que precisarían de períodos más largos para actuar. Sobre la subpoblación intracelular, sometida a un pH ácido, ejercería su mayor acción pirazinamida. Los bacilos de la segunda y tercera subpoblación, al tener un crecimiento lento o intermitente, obligan a prolongar el tratamiento para conseguir su extinción. Se ha postulado la existencia de una cuarta subpoblación, que permanecería en latencia durante unos períodos tan largos que ningún fármaco podría erradicarla y que finalmente solo sería eliminada por las defensas del organismo.

Como ocurre con el resto de los agentes antiinfecciosos, la **elección adecuada de la dosis** es un elemento muy relevante, ya que a dosis bajas no tienen efecto y provocan la aparición de resistencias, mientras que si se utilizan a dosis demasiado elevadas aumenta la posibilidad de efectos adversos. En general, se considera que la administración de todos los fármacos ha de ser simultánea y en una sola toma, ya que así se actúa con más eficacia sobre los bacilos y además se facilita el cumplimiento del tratamiento. Por otro lado, se ha demostrado que actúan igual si se administran cada día o sólo dos o tres 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 períodos que varían según el medicamento, entre tres y nueve días. Esto ha permitido establecer pautas de tratamiento intermitente, lo cual facilita la administración de cada medicamento bajo una supervisión estricta.

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 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 Cataluña – solo se utiliza forma sistemática en el País Vasco. En general, puede recomendarse su uso en:

- 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**:

- a) las que presentan infección reciente (así se consideran los contactos infectados y quienes han presentado una conversión tuberculínica en los 2 últimos años);
- b) los pacientes con infección por el VIH,
- c) las personas con lesiones residuales en la radiografía de tórax que no han recibido tratamiento previo.
- d) 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-negativos, 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 isoniacida durante 3 meses, con una eficacia similar a la isoniacida 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

Para el tratamiento de la tuberculosis pueden adoptarse distintas pautas, aunque desde 1986 se considera de elección la pauta de 6 meses, con dos meses de una combinación de rifampicina (R), isoniazida (H) y pirazinamida (Z), seguido de otros cuatro meses de rifampicina (R) más isoniazida. La combinación RHZ es muy eficaz y da lugar a escasa resistencia adquirida, por lo que puede mantenerse como terapia de rescate en casos de abandono precoz del tratamiento, y es eficaz incluso en cepas con resistencia inicial a isoniazida y estreptomicina; en cualquier caso y salvo en zonas en que la resistencia primaria es inferior al 4%, debe añadirse etambutol (E) o, en su defecto, estreptomicina (S) durante los dos primeros meses (2RHZ+E/S y 4RH). En la silicotuberculosis se recomienda alargar la pauta a 9 meses.

La antigua pauta de 9 meses (2RH+E/S y 7RH) ha quedado relegada como tratamiento de aquellos casos en que no puede emplearse pirazinamida (por ejemplo, los pacientes gotosos o con insuficiencia hepática). Por otro lado, se ha estudiado la eficacia de distintas pautas intermitentes, en las que empleando dosis mayores se puede disminuir la frecuencia de administración, pero frente a esta ventaja el inconveniente es su mayor toxicidad y la exigencia de un control aún más riguroso de su cumplimiento. A título de ejemplo, pueden citarse la pauta intermitente con fase inicial diaria de 6 meses (2RHZ+E/S diaria y 4RH 2/3 veces por semana), la pauta totalmente intermitente de 6 meses (2RHZE 3 veces por semana y 4RH 3 veces por semana) y la pauta intermitente de 9 meses (1RH + E/S y 8RH dos veces por semana).

El recurso a pautas alternativas puede estar justificado en situaciones como la existencia corroborada o altamente sospechosa de resistencias primarias o secundarias, intolerancia digestiva que no permite garantizar la eficacia del tratamiento oral, intolerancia a los efectos tóxicos de los fármacos de la pauta estándar o sospecha de que puedan dar problemas, así como la existencia de interacciones significativas entre los antituberculosos y otros fármacos que el paciente necesite.

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 estreptomicina y no es aconsejable el etambutol.
- **Recién nacido 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 estreptomicina es el único fármaco que no se debe

utilizar durante el embarazo. En todos los casos se recomienda añadir un suplemento de piridoxina a las embarazadas 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 estreptomicina, 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 lo 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 sido utilizado anteriormente y que no presenten resistencia cruzada con los empleados antes. Despues 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:*
 - 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.
 - 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 (H³): 2ZRE y 10RE(C)⁴; 2SER y 10RE; 2SZRE y 7RE(A)
- Resistencia a Pirazinamida (Z): 2ERZ y 7RE(A)
- Resistencia a Rifampicina (R): 2ZHE y 16HE©; 2SHE y 16HE
- Resistencia combinada a isoniazida y rifampicina (HR): 3SZE(Of) y 18ZE(Of)
- Resistencia combinada a isoniazida y estreptomicina (HS): 2ZRE y 10RE(C)
- Resistencia múltiple: requiere estudio pormenorizado.

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 conciencia y aparecen déficits focales menores (hemiparesia) mientras que en el tercer y último estadio (III) puede observarse coma, delirio y déficits neurológicos graves (hemiplejia, paraplejia, convulsiones o movimientos anormales). En estadios avanzados (II y III, en que se observa hipertensión intracranal, 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).

³ Se utiliza la convención de signos representativos de los medicamentos antituberculosos: **H**: isoniazida; **R**: rifampicina; **Z**: pirazinamida; **E**: etambutol; **S**: estreptomicina; **A**: amikacina; **C**: capreomicina; **Of**: ofloxacino.

⁴ Se indica entre paréntesis la alternativa en caso de contraindicación de alguno de los medicamentos señalados.

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 coinfecados 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

Possiblemente, el elemento más crítico para el tratamiento de la tuberculosis es la realización de un diagnóstico 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 atiene 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 muy frecuentemente exploraciones complejas, 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.

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 fómites⁵ 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 interaccionar 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 riampicina, 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.).

⁵ 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.

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, siendo relativamente frecuentes los motivos de error. 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 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 baciloscopía 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 a los pacientes y sujetos expuestos de forma individualizada.

Pocas enfermedades tienen tanas implicaciones como la tuberculosis en la salud pública. Por ello, el farmacéutico, en el ámbito de sus responsabilidades profesionales, puede y debe participar activamente promoviendo cuantas acciones sean necesarias para colaborar en el control y prevención de la tuberculosis. En este sentido, la *Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias* establece en el artículo 6, punto 2 b) 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**.”

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 sido 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:

1. Evaluar los efectos terapéuticos y tóxicos de sustancias con actividad farmacológica.
2. Diseñar, preparar, suministrar y dispensar medicamentos y otros productos de interés sanitario.
3. Prestar consejo terapéutico en farmacoterapia y dietoterapia, así como en el ámbito nutricional y alimentario en los establecimientos en los que presten servicios.
4. 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.
5. Identificar, evaluar y valorar los problemas relacionados con fármacos y medicamentos, así como participar en las actividades de farmacovigilancia.
6. Llevar a cabo las actividades de farmacia clínica y social, siguiendo el ciclo de atención farmacéutica.
7. 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 el eventual 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.

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.

El Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico tiene como objetivos:

- Detectar los **problemas relacionados con los medicamentos** (PRM), para la prevención y resolución de **resultados negativos asociados a la medicación** (RNM).
- Maximizar la efectividad y seguridad de los tratamientos, minimizando los riesgos asociados al uso de los medicamentos.
- Contribuir a la **racionalización** de los medicamentos, mejorando el proceso de uso de los mismos.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Registrar y documentar la intervención profesional.

Este servicio implica dos funciones fundamentales. De un lado, la corresponsabilización con el paciente de la efectividad del tratamiento; es decir, que el medicamento le va a hacer el efecto deseado por el médico que lo prescribió. Por otro, la atención personalizada y constante para que el tratamiento sea seguro; es decir, que no se produzcan efectos no deseados o aparezcan los mínimos, y si aparecen, resolverlos entre los dos o con ayuda de su médico.

El servicio de seguimiento farmacoterapéutico requiere:

- Una entrevista personal inicial entre el farmacéutico y el paciente, seguida de otras de continuación, a lo largo del tiempo que dure el seguimiento.
- El seguimiento (monitorización) del paciente que toma medicamentos en el tiempo, de acuerdo con un método o procedimiento.
- La evaluación de los resultados de la medicación.
- La intervención del farmacéutico para corregir los PRM identificados, o los RNM detectados o en riesgo de aparición.

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 terapéuticas 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.

Bibliografía

- **Aguado JM, Rufí G, García Rodríguez JF, Solera J, Moreno S.** Tuberculosis. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/> (visitado el 13-3-2012).
- **Casal M, Guerrero A, Martín N, Moreno S, Nogales MC.** Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap9.htm> (visitado el 13 de marzo de 2012)
- **Cuéllar Rodríguez S.** Aspectos farmacológicos de los antituberculosos y antifúngicos. En *Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2011, p. 89-122.
- **Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Tuberculosis y otras infecciones micobacterianas. En *Terapéutica farmacológica de los trastornos infecciosos y parasitarios sistémicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2011, p. 321-38.
- **Gómez González del Tánago P, Navarro Vidal B, González Sicilia C, Panadero Carlavilla FJ.** Tuberculosis. *Panorama Actual Med.* 2011; 35(349): 1027-35.
- **Instituto Nacional de Estadística.** Enfermedades de declaración obligatoria. http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t38/bme2/t15/p063/10/&file=0300001.px&type=pca_xis&L=0
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/planTuberculosis.pdf>
- **Organización Mundial de la Salud (World Health Organization).** Día mundial de la tuberculosis. http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_tuberculosis_day/es/ (visitado el 13 de marzo de 2012)