

Revisiones

Tuberculosis: una revisión para médicos de la atención primaria

Antonio Marrero Figueroa¹ y Manuel Cué Brugueras²

Resumen

Se presenta una condensación de artículos y una revisión bibliográfica sobre la tuberculosis, con algunos de los aspectos más importantes de la epidemiología, la inmunidad, la localización de casos de diagnóstico, el tratamiento (incluye a la extrapulmonar, pediátrica, en el embarazo y lactancia; en el diabético, hepatópata, nefrópata, pacientes VIH+ o SIDA, y tuberculosis crónicas resistentes) y las indicaciones para el control de focos. Se utilizaron los documentos revisados de la OMS y la UICTER, además de otras referencias consultadas.

Descriptor: TUBERCULOSIS/epidemiología; TUBERCULOSIS/diagnóstico; TUBERCULOSIS/terapia; LACTANCIA MATERNA; TUBERCULOSIS HEPATICA; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

La emergencia de la tuberculosis constituye una amenaza para la salud pública mundial, a pesar de la existencia de tratamientos eficaces y las medidas de control promovidas por la OMS y la UICTER mediante la estrategia DOTS (tratamiento directamente observado de corta duración).

En la región de las Américas, según informes de la OMS-OPS entre 1986 y 1996, el número de casos notificados oscilaba entre 230 000 y 250 000. Existen diferencias en cuanto a la carga de la enfermedad en cada país, lo que permite la clasificación y las necesidades de acción.

Cuba, junto a Costa Rica, Puerto Rico y Uruguay presenta tasas inferior

es a 25 x 100 000 habitantes; y clasifican entre los 5 países que cumplen con las metas globales de la OMS de curación y detección de casos, y tienen perspectivas de eliminar la tuberculosis como problema de salud.

El presente trabajo, basado en la revisión y selección de diferentes publicaciones y artículos que abordan la transmisión y el control de la enfermedad, está dirigido especialmente a los médicos de familia que constituyen el motor impulsor del programa de control de la tuberculosis en Cuba.¹

La capacitación y enseñanza de la tuberculosis constituye un punto de partida y un reto para reforzar y acelerar las acciones de control en el sistema de salud. Por

¹ Especialista en Epidemiología. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis

² Licenciado en Ciencias Farmacéuticas, Especialista en Información Científica y Técnica

tanto, es fundamental el apoyo bibliográfico a las unidades de atención primaria de salud —que son más de 450— y a los médicos y enfermeras que allí laboran, pues constituyen los usuarios de esta herramienta de trabajo.

EPIDEMIOLOGÍA

TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN

El estudio de la frecuencia de infección y enfermedad tuberculosa en contactos de enfermos pulmonares confirmados por baciloscopia, comparados con contactos de enfermos de tuberculosis pulmonar confirmados sólo por cultivos o con localización extrapulmonar y con grupos representativos de la población general, permitió demostrar que la fuente más importante y habitual de contagio son los enfermos de tuberculosis pulmonar que eliminan bacilos en su expectoración, hecho demostrado por estudio microscópico.^{2,3}

La vía de transmisión de la tuberculosis es aérea, por inhalación de partículas de secreción respiratoria que vehiculizan bacilos tuberculosos (gotas de Flugge). La vulnerabilidad del bacilo a la radiación ultravioleta hace difícil la transmisión en espacios abiertos o en locales iluminados por luz natural y bien ventilados. Ésta ocurre por regla general en la noche, en especial, en dormitorios ocupados por la persona enferma y sus contactos más inmediatos. Este mayor riesgo se prueba por los elevados porcentajes de infección (60 %) y de enfermedad (2-3 %) que se encuentran entre los contactos próximos, sean éstos familiares o no, que comparten sus habitaciones con un caso índice. La situación es comparable con la de personas que, en cárceles, pensiones de ancianos, hospitales de enfermos mentales y hospedajes para vagabundos, comparten su dormitorio con fuentes de infección. El estudio de contac-

tos en el trabajo y en encuentros ocasionales ha demostrado niveles muy bajos de transmisión, muy próximos a los observados en la población general.^{2,3-5}

La transmisión de la tuberculosis es, por lo tanto, un hecho doméstico y esto explica que más de 80 % de las primoinfecciones ocurran en la infancia y que sólo 10 % ocurra después de la adolescencia. Sin embargo, alguna proporción de infecciones y sobre todo reinfecciones ocurren en personas que forman la población general, respecto de las cuales no se logra ubicar la fuente de contagio. La inhalación ocasional de bacilos no provoca obligatoriamente una infección. La posibilidad de que esos bacilos alcancen el espacio alveolar es remota, pero, si la exposición es reiterada, prolongada por horas, en espacios cerrados y la situación de eliminación e inhalación de bacilos es masiva, la infección tiene una alta posibilidad de ocurrir.^{2,6,7}

La vulnerabilidad del *Mycobacterium tuberculosis* al calor y las dificultades para soportar la acidez gástrica y penetrar las barreras digestivas han hecho que, en la práctica, la infección por esta vía sea excepcional. También son excepcionales las infecciones que ocurren a través de erosiones o heridas de piel y mucosa, cuando se ponen en contacto con material contaminado.^{2,8}

RIESGO DE ENFERMAR

Por la capacidad de la respuesta inmune de la especie humana para controlar la infección tuberculosa, este acontecimiento no tendrá consecuencias para 90 % de los infectados. Desafortunadamente, 10 % enfermará de tuberculosis en algún momento de su vida. En otros términos, toda infección tuberculosa determina un riesgo de enfermar y, aunque la enfermedad aparece entre los infectados, éstos no constituyen

una población homogénea desde el punto de vista de su potencial de enfermar.^{2,9,10}

Cada cohorte de individuos de similar edad tiene una composición definida de acuerdo con los riesgos acumulados y oportunidades de infección a que ha estado expuesta, con la probabilidad de ser infectados sus componentes o escapar a la infección. Es concebible, que en cada cohorte, algunos han sido infectados recientemente (< 5 años), y otros habrán sido infectados antes (> 5 años), y no han sufrido reinfecciones recientes.^{2,9,10} Algunos infectados antes se han reinfectado recientemente y, el resto, nunca fueron infectados. Esta situación varía con la condición y tendencia epidemiológica observada en diferentes países: en un país con numerosas fuentes de infección, la proporción de personas recién infectadas o reinfectadas será alta, los antiguos infectados muy abundantes y los nunca infectados escasos.^{2,11,12}

Cuando las fuentes de infección son muy escasas, por la tendencia histórica de la enfermedad o un exitoso Programa de Control de la Tuberculosis (PCTB), los recién infectados o reinfectados resultan muy escasos: casi no se encuentran en la población joven; sólo se encuentran antiguos infectados en grupos de población de mayor edad y, su número, se reduce de forma progresiva en la medida en que envejecen y mueren.^{2,13,14}

SIGNIFICADO DEL VALOR DE LAS TASAS Y TENDENCIAS

El registro de la morbilidad permitirá conocer su estructura y tendencias, en particular si se conocen las tasas específicas por grupos de edades y se puede establecer así, en forma aproximada, cual es la situación. Si las tasas se reducen en forma acelerada, en especial en los grupos de población joven (15-29 años), y la morbilidad es disminuida progresivamente, se cir-

cunscribe a los grupos de mayor edad, esto indica el éxito en el control de la enfermedad.^{12,13}

Cuando en el PCTB se señala como estrategia técnica localizar las fuentes de infección y tratarlas en forma eficaz, se intenta evitar, mediante la interrupción de la transmisión, la aparición de grupos de poblaciones con un alto riesgo de enfermar. La aparición de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y sus consecuencias en los doblemente infectados, debe reforzar este concepto y la urgente necesidad de lograr el control de la tuberculosis en la población general.^{13,14}

Al reducirse la transmisión de la enfermedad, la mayoría de los casos de tuberculosis que aparecen son secundarios endógenos. Es necesario que con el PCTB se busquen y decidan estrategias para el control de estos casos (seguimiento diagnóstico en casos con baciloscopia negativa y síntomas persistentes, vigilancia de grupos con factores de riesgo, y decisión sobre medidas de intervención como, por ejemplo, la quimiopprofilaxis).^{13,14}

Un tratamiento oportuno y eficientemente aplicado hace disminuir en principio la mortalidad, de tal manera que la relación entre mortalidad e incidencia pasa a ser 1:15 ó 1:20. Sin embargo, cuando el tratamiento es tardío e ineficiente, la mortalidad estará presente y, muchas veces, su reducción o bajos valores se deben atribuir a deficiencias administrativas en la recolección del dato.¹⁵

INMUNIDAD

La llegada del bacilo tuberculoso infectante al pulmón, pone en marcha una serie de procesos cuyo propósito es contener la infección e impedir la enfermedad. Se trata de una inmunidad específica, fundamentalmente celular, cuyos elementos básicos son linfocitos y macrófagos sensibilizados por la presencia de antígenos

del bacilo de la tuberculosis. Para que esto sea posible, ocurre una sucesión de hechos, cuya síntesis es la siguiente: gran parte de las gotas de Flugge infectantes, que aspira una persona en contacto con una fuente de infección, son detenidas en la mucosa respiratoria, devueltas a la faringe, deglutidas y destruidas en alta proporción en el estómago, y es remota la posibilidad de que ocurra una infección por esta vía. Aquellos escasos bacilos que superan este tipo de defensa mecánica y llegan al alvéolo pulmonar, serán capturados por los macrófagos alveolares, como expresión de un mecanismo inespecífico para la eliminación de una partícula extraña. Sin embargo, el macrófago de una persona que nunca ha sufrido una infección por el bacilo de la tuberculosis, tiene escasa capacidad bacteriolítica contra el bacilo de Koch (BK), el cual puede entonces multiplicarse sin problemas por 2 ó 3 semanas en forma logarítmica.^{2,16,17}

Es posible que, en los procesos de citodiéresis, escapen algunas proteínas bacilares (citoplasmáticas y de excreción). Esos antígenos, mediante un proceso de pinocitosis y transporte intracitoplasmático son presentados por el macrófago a los linfocitos T, los cuales como respuesta a este estímulo antigénico, formarán subpoblaciones celulares con la capacidad para cumplir diversas funciones destinadas a destruir este agente patógeno específico. Los antígenos que se liberan durante la multiplicación bacilar serían capaces de inducir una respuesta inmune, caracterizada por el desarrollo de subpoblaciones de linfocitos CD-4 con capacidad para determinar una respuesta rápida y la formación de granulomas por acumulación celular. Esto circunscribe la infección y origina una creciente capacidad celular para destruir los bacilos.^{2,16,18}

Los linfocitos sensibilizados actúan por los mediadores químicos, las linfoquinas, que activan los macrófagos,

atraen los monocitos y estimulan su transformación en células con capacidad citolítica. Esta subpoblación está en activa multiplicación y tiene corta vida: su número tiende a disminuir en igual medida en que disminuyen los antígenos que escapan durante la multiplicación bacilar. Cuando los procesos que limitan la multiplicación y estimulan la destrucción bacilar han alcanzado un máximo, con la intervención de los CD-4, aparece otra subpoblación de linfocitos, los CD-8, posiblemente como respuesta a la eliminación por muerte bacilar de abundantes antígenos bacilares derivados de cadenas de polipéptidos de asociación.^{2,18,19}

Los linfocitos CD-8 serían responsables de la lisis de macrófagos cargados de bacilos, de la caseificación del tejido y su eliminación por reabsorción o vaciamiento, así como del mantenimiento del nivel de protección. La modulación de la respuesta inmune es un fenómeno complejo que también parece ser responsable de la patogenia de la enfermedad por la destrucción tisular que determina. Durante esta segunda fase, se inicia la aparición de anticuerpos, que si bien parecen no participar en el proceso de resistencia o en el desarrollo de lesiones, posiblemente contribuyen en la regulación de la respuesta inmune y son expresión de la actividad de otra población de linfocitos. Por último, una subpoblación de linfocitos CD, de larga vida, conservan la memoria de la respuesta inmune específica y circulan para mantener una especie de vigilancia inmunitaria. Ésta será útil si ocurre una reinfección exógena o la reactivación de un foco tuberculoso dormido, encerrado en los nódulos fibrosos, en los que se han transformado los granulomas por la actividad inmune. Experiencias *in vivo*, sugieren que este proceso dura de 4 a 8 semanas, desde la infección hasta su control.^{2,18,19}

LOCALIZACIÓN DE CASOS Y DIAGNÓSTICO

Cuando la tuberculosis se presenta con tasas de morbilidad moderada o alta, sobre

25 ó 50 casos pulmonares bacilíferos por 100 000 habitantes, la localización de casos debe efectuarse a todo nivel, ya que el diagnóstico será relativamente frecuente. Sin embargo, es indudable que la distribución de la enfermedad es desigual de acuerdo con factores socioeconómicos, educacionales, culturales y geográficos regionales o territoriales. La clasificación de la población en urbana o rural, tiene significación sólo en lo que se refiere a su accesibilidad a los servicios de atención y su adherencia al tratamiento.^{1,2,9,20}

Aunque es conocido el predominio de la morbilidad en hombres (salvo en la adolescencia), esto no tiene significación en la orientación de las actividades de localización de casos. Tiene más importancia la distribución de la enfermedad por grupos de edades, con tasas elevadas en el adulto joven y, en especial, en los ancianos, que contribuyen además con una gran proporción de la mortalidad por esta causa.^{1,2,7,21,22}

La lenta multiplicación bacilar y la progresiva instalación de la inmunidad celular, hace que los síntomas y el compromiso orgánico y funcional, salvo situaciones especiales, sean bien tolerados por períodos a veces muy largos de tiempo.^{1,2,10,18}

En el caso de la tuberculosis pulmonar bacilífera, habitualmente con severo y extenso compromiso cavitario pulmonar, 95 % de los enfermos presentan síntomas predominantes de tipo respiratorio. Merece destacarse que sólo 80 % de los pacientes están conscientes de los síntomas; aunque la mayoría de ellos les concede importancia, sólo la mitad de éstos consultan por este motivo específico. En diversos estudios en países no industrializados, menos de 40 % de los enfermos consulta en el curso del primer mes de aparición de los síntomas. Aun después del quinto mes de evolución, hay 20 % que consulta por primera vez. En los países desarrollados, en cambio, casi 70 % de los enfermos han sido diagnosticados en el primer mes de evolución de su enfermedad.^{11,12}

Un factor importante para esta demostra es la información, educación y percepción de salud que tenga el enfermo. Otro, es la distancia a la que se encuentra el servicio de atención. Mientras más distante, menos interés existe en demandar atención. También, es importante la calidad y expedición de la atención en los servicios. Todo acto diferido, sea el acceso a la atención, la encuesta de síntomas respiratorios entre consultantes, la obtención de la muestra, o las dificultades para obtener su recepción, como por ejemplo, referir a las personas a un laboratorio distante para la entrega de la muestra, determinará incumplimiento por parte de los consultantes en 60 a 80 % de las veces.^{11,12}

Muchas patologías respiratorias tienen gran riqueza de síntomas respiratorios (SR) y otros signos inespecíficos, algunos generales originados en el compromiso orgánico progresivo. Las personas que los padecen son, con frecuencia, visitantes asiduos de los servicios de salud; para los tuberculosos que entre ellos existen, no es raro que el diagnóstico se haga después de varias visitas. Tampoco es infrecuente que el diagnóstico sea presuntivo en enfermos no tuberculosos, basado sobre síntomas o signos totalmente inespecíficos (tos crónica, imagen patológica pulmonar, hemoptisis, baja de peso o velocidad de eritrosedimentación elevada), sin intentar confirmarlo con ayuda del laboratorio bacteriológico y un serio seguimiento diagnóstico.^{1,2,23,24}

La hemoptisis es un poderoso incentivo para solicitar atención y muchos de los que concurren el primer mes lo hacen por esta causa. Así, no es de extrañar que 12 % o más de los casos de tuberculosis inicien su consulta en un servicio de urgencia. Sin embargo, se debe recordar que otras patologías respiratorias, como las bronquectasias, presentan con más frecuencia hemoptisis y por tanto, y pese a este signo, la confirmación bacteriológica es obligada. Se

ha determinado que quienes consultan por la preocupación que les causan los síntomas respiratorios, constituyen casi dos tercios de la casuística confirmada por baciloscopia. Lo interesante es que, en un grupo cuantitativamente similar de consultantes que acuden a la unidad por otros motivos de atención, será posible precisar la existencia de SR, mediante un sencillo interrogatorio; entre ellos, el examen bacilosκόpico permitirá encontrar un tercio de los casos restantes.^{23,24}

Los individuos con SR persistentes, cuyas baciloscopias son negativas deben repetir las (2 ó 3 veces); si siguen negativas y hay evidencias de enfermedad pulmonar, se debe pedir una radiografía. La radiología no es capaz de hacer el diagnóstico específico de tuberculosis y por tanto en presencia de una imagen patológica pulmonar se debe solicitar un cultivo.²³

Periódicamente, en todo PCTB se debe evaluar el progreso de su plan de control. En especial, cuando se trata de una actividad sostenida a un buen nivel, que cada vez registra menos enfermos. Esto es una señal de éxito, y obliga a revisar las estrategias para alcanzar aquellos bolsones o nichos sociales ubicados en territorios a veces definidos, en los cuales una población con alta prevalencia de enfermos en relación con el resto del país, mantiene la endemia tuberculosa.^{13,14}

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR^{1,2,25}

CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS MILIAR

- La diseminación hematógena (a cualquier edad).
- Las manifestaciones sistémicas y pulmonares variables.
- La reacción de tuberculina frecuentemente negativa.
- La bacteriología a menudo es negativa.

- El diagnóstico de sospecha por rayos X.
- La confirmación diagnóstica depende de las técnicas invasivas.

MENINGITIS TUBERCULOSA

Etapas de la meningitis tuberculosa:

Etapa 1. Predominan manifestaciones sistémicas. Paciente consciente y lúcido con síntomas meníngeos pero sin signos neurológicos. Buen pronóstico.

Etapa 2. Paciente confuso, con signos neurológicos y de hipertensión endocraneana. Recuperación frecuentemente con secuelas.

Etapa 3. Paciente con grave compromiso de conciencia, mentalmente inaccesible por la profundidad del estupor, delirio o coma, o bien con hemiplejia o paraplejia completas. Fallece cerca de 50 % de los casos.

PLEURESIA TUBERCULOSA

Diagnóstico:

- Síntomas: Cuadro sistémico con fiebre y dolor pleural.
- Examen físico: Matidez hídrica, abolición de las vibraciones vocales y del murmullo vesicular y soplo pleurítico.
- Radiología: Opacidad por derrame pleural.
- Punción pleural: líquido serofibrinoso.
- Reacción de tuberculina: puede ser negativa.
- Bacteriología: a menudo negativa.
- Biopsia pleural con aguja: frecuentemente positiva.

LÍQUIDO PLEURAL

- Color amarillo pajizo (serofibrinoso).
- Proteínas 3g/L (relación líquido/plasma > 0,50).
- LDH 250 U (relación LDH líquido/plasma > 0,60).

- Número variable de células.
- Predominio de linfocitos.
- Adenosin deaminasa elevada.

ADENITIS TUBERCULOSA

- Frecuentemente cervical (escrofulosis).
- Pocos síntomas sistémicos.
- Evolución a menudo crónica (meses o años).
- Tendencia a la fistulización.
- El diagnóstico depende de la biopsia quirúrgica.
- Puede reactivarse en pleno tratamiento.

TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR

- Compromiso monoarticular.
- Signos inflamatorios con dolor e impotencia funcional.
- El diagnóstico se sospecha con la radiología y se confirma con la biopsia.

TUBERCULOSIS RENAL

- Es la siembra posprimaria más tardía.
- Cuadro clínico crónico e indolente.
- Hematurias a repetición o piurias asépticas.
- La pielografía orienta el diagnóstico.
- El diagnóstico se confirma con cultivos seriados de orina.

LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA Y SU TRATAMIENTO

BASES CONCEPTUALES DE LA TERAPÉUTICA

Existen 2 principios sobre los que descansa la base del tratamiento de la tuberculosis (TB). En primer lugar, la asociación de varias drogas para evitar la aparición de resistencia. De esta forma, se evita la selección de mutantes resistentes. En este sentido, la isoniacida (INH) es el fármaco

más efectivo. En segundo lugar, el tratamiento prolongado para que las drogas actúen sobre las diferentes poblaciones bacilares, sobre todo, en aquellos microorganismos de crecimiento lento.^{2,15,26}

POBLACIONES BACILARES

Desde el punto de vista terapéutico es importante reconocer los 4 tipos de poblaciones bacilares:¹⁵

Primera: Aquélla formada por microorganismos en fase de metabolismo activo. Son micobacterias extracelulares en continuo y rápido crecimiento, localizadas en las paredes de las cavidades donde la fisiología del medio es óptima (pH: 7,4 y P02: 100-140 mmHg). Se estima que su concentración es alrededor de 10. Éstas son, por su número, las que determinan la gravedad de la enfermedad, las que se diseminan fácil por vía bronquial, las que se eliminan en gran número al exterior y determinan el contagio, y las que contienen mayor cantidad de mutantes naturales inicialmente resistentes. Sobre esta población actuarían los fármacos bactericidas, cuya acción sería máxima durante los primeros días de tratamiento. La INH sería la más bactericida, seguida por la rifampicina (RFN). La estreptomycin (E) y la pirazinamida (PRZ) serían muy poco eficaces en este sentido. La INH destruye las micobacterias que se multiplican con mayor rapidez. Su actividad decae a medida que disminuye el índice de crecimiento bacteriano y es muy poco eficaz sobre las bacterias de lenta multiplicación. Estos son, pues, los fármacos que, asociados, previenen la selección de mutantes resistentes y hacen que los pacientes pronto dejen de ser contagiosos.²

Segunda: Constituida por microorganismos en fase de inhibición ácida. Su crecimiento y multiplicación están

inhibidos por un medio muy ácido o por una deficiente oxigenación de su entorno. Se encuentran en el interior de los macrófagos y su concentración es alrededor de 10 microorganismos. La actividad de la PRZ recae fundamentalmente sobre esta población, la cual aumenta a medida que el índice de crecimiento de las micobacterias disminuye.

Tercera: Está integrada por microorganismos en fase de multiplicación esporádica que se reproducen en accesos de horas de duración. Se localizan en el caseum, donde el pH es neutro. Constituyen una población de, más o menos, 10 microorganismos. La RFN actúa selectivamente sobre esta población, ya que su actividad comienza a los 15-20 min de su exposición al bacilo, mientras que la INH necesita una exposición de horas para comenzar a actuar.

Cuarta: Se considera una cuarta población, difícil de erradicar, que permanecería latente durante largos períodos de tiempo y que ningún fármaco podría erradicar. De ella tendrían que hacerse cargo las defensas del individuo.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS TUBERCULOSTÁTICOS

La actividad bactericida es la capacidad que tiene un fármaco de disminuir el mayor número de colonias de un microorganismo en el menor tiempo posible. El fármaco más bactericida es la INH, seguida de la RFN. Sin embargo, la E y la PRZ son muy poco eficaces en este sentido. Las 2 primeras actuarían sobre los bacilos en multiplicación activa (población primera.). La buena asociación de éstos fármacos daría lugar a la eliminación de los bacilos extracelulares y a la curación permanente del individuo. Una mala asociación de éstos supondría el fracaso terapéutico con la consiguiente aparición de resistencia bacteriana.^{1,2,15,26}

La actividad esterilizante de un fármaco puede definirse como la capacidad para destruir a todos los microorganismos de las lesiones en el menor tiempo posible, ya que ésta disminuye a lo largo de la quimioterapia. Los fármacos con mayor capacidad esterilizante son la RFN y la PRZ seguidas de la INH. Éstas actuarían sobre los bacilos de lenta multiplicación (poblaciones segunda y tercera). La utilización de estos fármacos por tiempo suficiente, daría lugar a la eliminación de los bacilos persistentes con la consecuente curación del paciente. Su empleo insuficiente podría provocar el fracaso terapéutico con reactivación de bacilos. La actividad esterilizante de la PRZ parece completarse con 2 meses de tratamiento inicial. Prolongar su administración no influiría en el resultado final. Sin embargo, la administración continuada de INH y RFN tras los 2 meses iniciales de tratamiento disminuye el número de recaídas. El etambutol (ETB) debe asociarse en caso de resistencia inicial con la INH.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

La pauta terapéutica que se recomienda en la actualidad es: INH, RFN y PRZ diariamente los 2 primeros meses, e INH y RFN durante los 4 meses restantes. Esta pauta de 6 meses se basa en asumir que la prevalencia de resistencia primaria en Cuba es baja. En el caso de sospechar resistencia inicial a INH se añadirá ETB durante los 2 primeros meses de tratamiento. En el caso de no poder utilizarse alguno de los fármacos antes mencionados, por contraindicación o intolerancia, es aconsejable reemplazarlos por ETB en dosis de 25 mg/kg los primeros 2 meses y 15 mg/kg los meses sucesivos, según alguna de las pautas alternativas siguientes:^{15,27-30} a) contraindicación de INH: (ETB+PRZ+RFN) 2 meses + (ETB+RFN) 10 meses;

b) contraindicación de RFN: (ETB+PRZ+INH) 2 meses + (ETB+INH) 10 meses;
c) contraindicación de PRZ: (ETB+RFN+INH) 2 meses + (INH+RFN) 10 meses.

Existen pautas intermitentes que consisten en la administración de tuberculostáticos 2 ó 3 veces por semana. Así, se facilita el tratamiento en los enfermos poco colaboradores.^{1,2}

Seguimiento

Los enfermos con TB sin complicaciones son tratados ambulatoriamente desde el principio. Se realizan controles bacteriológicos mensuales hasta el sexto mes o mientras el paciente tenga expectoración y, después de forma trimestral en las pautas de 9 y 12 meses. Cada control bacteriológico irá acompañado de una visita clínica que incluirá un interrogatorio sobre la tolerancia a los fármacos y la comprobación del grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Los parámetros de la función renal deben ser determinados antes de iniciar el tratamiento con E o ETB. Su uso se evitará en caso de insuficiencia renal, pero si se consideran imprescindibles se llevarán a cabo niveles séricos de estos fármacos de forma periódica para ajustar las dosis. En el caso de utilizarse ETB, se controlará la agudeza visual en revisiones sucesivas.

Los parámetros de la función hepática se determinarán antes de iniciar el tratamiento. Es común el aumento transitorio de las transaminasas al iniciarse la terapéutica y no requieren ningún tipo de actuación si permanecen ausentes los síntomas de hepatitis o ictericia. Determinaciones posteriores de la función hepática no se consideran necesarias excepto en alcohólicos o hepatópatas. En el caso de aparecer síntomas de hepatitis o ictericia, se suspenderán todos los fármacos y se reintroducirán, una vez que los parámetros hayan vuelto a la normalidad. El ácido úrico

se analizará sólo si se utiliza PRZ, se realizarán controles radiográficos al inicio y al final del tratamiento. No son necesarios controles adicionales tras la finalización de éste, salvo en aquellos pacientes con dudoso cumplimiento, evolución bacteriológica irregular o resistencia inicial a INH, en los que se recomienda un seguimiento de 12 meses.^{1,2}

Una vez finalizado el tratamiento, los pacientes serán clasificados en alguno de los apartados siguientes:

1. Fallo terapéutico. Se produce por fracaso, recaída o abandono. Hoy es una situación poco habitual, ya que los tratamientos son más eficaces. Este fallo comprende:
 - a) El fracaso terapéutico, se diagnostica en cualquier paciente que, al llevar a cabo de forma adecuada el tratamiento, aparece en una de las 2 circunstancias siguientes: cultivos mantenidos positivos sin descenso claro del número de colonias hasta el cuarto mes, o cuando después de 2 cultivos negativos consecutivos reaparecen 2 nuevos cultivos positivos con número creciente de colonias. El fracaso se acompaña de resistencia bacteriana adquirida, por lo que nunca se añadirá un nuevo fármaco a un esquema terapéutico presumiblemente inutilizado (riesgo de monoterapia encubierta). Ante un fracaso terapéutico o ante un enfermo con presumible resistencia adquirida a fármacos, se debe retirar toda la medicación prescrita antes y remitirle a una unidad especializada donde se valore de forma individual.
 - b) La recidiva (recaída), se diagnostica cuando una vez completado el esquema terapéutico previsto y considerado el enfermo curado, reaparece un cultivo positivo en presencia de nue-

vos indicios clínico-radiológicos de enfermedad; al igual que para el diagnóstico de un caso inicial. Estos pacientes pueden mostrar con más frecuencia, resistencia a alguno de los fármacos empleados, especialmente a INH. En estos casos puede ser útil repetir el esquema inicial de tratamiento o iniciar una nueva pauta terapéutica según los resultados del antibiograma, que debe ser solicitado junto con la repetición del cultivo de esputo. La duración del nuevo tratamiento debe ser de 9 meses.

- c) El concepto de abandono, se aplica a un enfermo que haya interrumpido todo el tratamiento durante un período de tiempo superior a 1 mes. Si el paciente es recuperado y tiene baciloscopia o cultivos positivos, se debe reiniciar el tratamiento con igual esquema. Si los cultivos son negativos se puede completar el tratamiento por el tiempo que falte. Si el paciente consulta después de 1 año de haber abandonado el tratamiento y la bacteriología es negativa, es suficiente con practicar controles bacteriológicos trimestrales durante 1 año. En todas estas circunstancias, los enfermos deben ser enviados a unidades especializadas para extremar los controles bacteriológicos.
2. Curación. Restablecimiento completo del paciente desde el punto de vista clínico, radiológico y microbiológico.
3. Traslado de un paciente tuberculoso que padece la enfermedad activa a otro centro, comunidad, población, etc., cuya declaración debe ser obligatoria para su seguimiento.
4. Fallecimiento del paciente por enfermedad tuberculosa.

REGÍMENES TERAPÉUTICOS EN OTRAS CIRCUNSTANCIAS

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Las formas extrapulmonares de TB representan entre 10 y 20 % de los casos tota-

les de TB (sin incluir a los individuos inmunodeprimidos). El régimen de 6 meses es tan eficaz como en las formas pulmonares, aunque hay casos, como la TB meníngea, en los que se aconseja la pauta de 9 meses. El uso de terapias coadyuvantes, con cirugía o corticoides, es más frecuente en las formas extrapulmonares, se recomienda el empleo de corticoides en la pericarditis tuberculosa y en la TB meníngea.^{1,2,15}

TUBERCULOSIS PEDIÁTRICA

En general no difiere de la del adulto. En la infancia los fármacos usados suelen ser mejor tolerados. En los niños es preciso ajustar la dosis al peso corporal. No se recomienda el uso de ETB en niños menores de 5 años, por la dificultad de evaluar su potencial de toxicidad ocular.^{1,2,6,15,30}

TUBERCULOSIS EN EL EMBARAZO Y EN LA LACTANCIA

No se han descrito efectos teratógenos con el uso de INH, RFN, PRZ y ETB. Sin embargo, debe evitarse la administración de E y otros aminoglucósidos por el riesgo de ototoxicidad para el feto. Se recomienda la administración de piridoxina en toda mujer embarazada que tome INH.

Aunque los tuberculostáticos pasan en pequeña proporción a la leche materna, la lactancia no está contraindicada en el desarrollo del tratamiento.

TUBERCULOSIS EN EL DIABÉTICO

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar TB que los individuos normales y, además, la forma pulmonar de la TB es más extensa. Al igual que en cualquier otro enfermo, en ellos se debe utilizar la pauta estándar.¹⁵

La RFN interacciona con algunos hipoglucemiantes orales, por lo que estos pacientes deben ser seguidos muy de cerca.

A pesar de que la RFN, la INH y la PRZ son hepatotóxicas no está contraindicado su uso. Se debe seguir la pauta estándar de 6 meses de tratamiento y evaluar periódicamente la función hepática.

TUBERCULOSIS EN EL NEFRÓPATA

En el caso de emplearse E o ETB se deben hacer niveles séricos de aminoglucósidos de forma periódica para ajustar dosis e INH 3 veces a la semana durante 4 meses más.

PACIENTES VIH+ O SIDA

Entre los pacientes inmunodeprimidos, los individuos VIH+ tienen un riesgo de padecer TB que se ha estimado en 8 % anual. El VIH interfiere en los mecanismos inmunitarios que controlan la infección tuberculosa, al provocar alteraciones tanto cuantitativas como cualitativas de los linfocitos CD-4 y de los macrófagos. Esto da lugar a una desprotección inmunológica frente a *Mycobacterium tuberculosis*, a alergia tuberculínica y al desarrollo de la enfermedad tuberculosa. Las alteraciones de la defensa inmunológica tienden a producir TB de localizaciones atípicas.^{15,32-34}

Aún no existen datos concluyentes sobre la pauta de tratamiento. El "Consenso Nacional para el Control de la TB en España" recomienda la pauta de 9 meses, y utiliza INH, RFN y PRZ los 2 primeros meses, seguidos de INH y RFN los 7 meses restantes. Otros aconsejan un tratamiento de 9 a 12 meses con INH y RFN suplementadas los 2 primeros meses con 1 ó 2 de los fármacos siguientes: PRZ, ETB o E. Algunos autores aconsejan continuar indefinidamente con INH tras concluir el tratamiento.

RESISTENCIA BACTERIANA

Se distinguen 3 tipos de resistencia:^{1,2,15,30-35}

PRIMARIA (O NATURAL)

Es aquélla que aparece en un individuo no tratado previamente con tuberculostáticos. Este tipo de resistencia presenta una baja incidencia en Cuba en el momento actual (4,5 %). En general suele ser por causa de un único fármaco (INH o E). Se ha demostrado que el tratamiento estándar en estos casos proporciona iguales tasas de curación que en individuos sensibles a todos los fármacos.

SECUNDARIA (O ADQUIRIDA)

Es aquélla que aparece en enfermos que, sometidos a tratamiento, realizan etapas de monoterapia clara o encubierta. En este caso, el tratamiento con los fármacos a los que la cepa es resistente está abocado al fracaso. Se realizará antibiograma para establecer la terapia adecuada.

Se consideran TB crónicas resistentes aquellas formas que presentan resistencias adquiridas a los fármacos. En estos casos se debe ajustar el tratamiento según el resultado del antibiograma. Para este tipo de pacientes, la capreomicina, kanamicina, cicloserina, protionamida, ácido para aminosalicílico, clofazimina y tioacetazona se consideran de uso selectivo y sólo deben ser prescritos en centros especializados. Existen otros fármacos que actualmente están en distintas fases de investigación, como los derivados de la rifamicina (rifabutina, rifapentina), de los aminoglucósidos (amikacina), de los macrólidos (claritromicina, roxitromicina) y de las 4-fluorquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino), que en un futuro podrían ser de inestimable valor para los casos de resistencia.

ESQUEMA NACIONAL DE TRATAMIENTO DE LOS ADULTOS^{13,14}

Primera fase diaria (60 dosis)

Drogas	Dosis diaria	Dosis máxima
Isoniacida	5 mg/kg	300 mg
Rifampicina	10 mg/kg	600 mg
Pirazinamida	15-30 mg/g	1,5-2 g
Estreptomicina	15-25 mg/kg 1 g diario IM	1,0 g 0,5 g > 50 años

Segunda fase intermitente, 2 veces por semana (40 dosis)

Drogas	Dosis diaria	Dosis máxima
Isoniacida	15 mg/kg	750 mg
Rifampicina	10 mg/kg	600 mg

En los casos de inasistencia al tratamiento se procederá de la forma siguiente:

- Si la inasistencia es en la primera fase se continúa el esquema iniciado.
- Si la inasistencia es en la segunda fase deberá continuar el tratamiento hasta completar el número total de dosis.

En los casos de abandono del tratamiento se procederá de la forma siguiente:

- Si el paciente tiene al regresar baciloscopia negativa, debe continuar igual esquema de tratamiento hasta completar las dosis pendientes.
- Si el paciente tiene al regresar baciloscopia positiva debe ser evaluado por el grupo básico de trabajo y el neumólogo del área, para reiniciar el tratamiento.

En los casos de tuberculosis en seropositivos al VIH y enfermos de SIDA

se mantiene el esquema de tratamiento normado, con la variante de sustituir en la primera fase la E por ETB a razón de 15-25 mg/kg de peso, a una dosis máxima de 2,5 g.

En los casos de tuberculosis y embarazo se mantiene el esquema de tratamiento normado, con la variante de sustituir en la fase de ataque la E por ETB a razón de 15-25 mg/kg de peso, a una dosis máxima de 2,5 g.

Especial atención deberá prestarse a las reacciones adversas a las drogas; cuando se detecten se reflejarán en la tarjeta de tratamiento, se suspenderá su administración y se valorará con la comisión provincial la conducta a seguir.

INDICACIONES PARA EL CONTROL DE FOCO DE TUBERCULOSIS

Objetivo

Identificar nuevos casos o la fuente de infección para interrumpir la transmisión.^{2,13,14}

Tiempo

Se realiza en las primeras 48 h del diagnóstico del caso de tuberculosis, la confección de la historia epidemiológica y la investigación de los contactos.

Acciones

- Realizar la prueba de tuberculina a todos los contactos.
- Efectuar la lectura a las 72 h para cumplir las indicaciones establecidas.
- Interpretar los resultados:
 - Prueba inferior a 5 mm, negativa o no reactiva.
 - De 5 mm en adelante, positiva o reactiva.

4. Establecer la conducta a seguir en los positivos a la prueba de tuberculina:
 - Identificado el caso positivo y registrado el resultado en la historia clínica, se procede al interrogatorio y al examen médico para descartar la tuberculosis, mediante los estudios establecidos en el programa de control.
 - Si se llega al diagnóstico de tuberculosis, se notifica de inmediato y se inicia el tratamiento normado.
 - Descartado el diagnóstico de tuberculosis, administrar quimioprofilaxis secundaria estrictamente controlada por el personal de salud durante 6 meses; si el paciente es seropositivo al VIH o tiene una tuberculosis residual la indicación se extiende a 1 año.
5. Ejecutar la conducta a seguir en los casos negativos a la prueba de tuberculina:
 - Identificado el caso negativo y registrado el resultado en la historia clínica, se procede al interrogatorio y examen médico (descartar VIH y tuberculosis) mediante los estudios establecidos en el programa de control.
 - Si se llega al diagnóstico de tuberculosis o VIH, se notifica de inmediato, se procede a su aislamiento y se inicia el tratamiento normado.
 - Descartado el diagnóstico de tuberculosis y si el paciente es un contacto estrecho de un caso BK+, recibe quimioprofilaxis primaria estrictamente controlada por el personal de salud durante 6 meses. A los 2 meses se realiza la prueba de tuberculina, si es negativa se suspende la quimioprofilaxis y si es positiva continúa. Si el paciente es un seropositivo al VIH esta indicación se extiende por 1 año.
6. Esquemas de aplicación de la quimioprofilaxis con INH.
 - Dosis diaria de 5 mg/kg, sin exceder los 300 mg por dosis.
 - Dosis bisemanal de 15 mg/kg, sin exceder los 900 mg por dosis (reclusorios solamente).
 - La administración de la quimioprofilaxis debe ser bajo supervisión directa por el personal de salud, con control en la historia clínica.
 - Todo paciente sometido a quimioprofilaxis se evalúa sistemáticamente para detectar por adelantado cualquier reacción adversa.
 - A los pacientes mayores de 35 años se les realiza transaminasa inicial y de seguimiento, al menos a los 2 meses, para detectar cualquier alteración hepática.
 - En los pacientes desnutridos la administración de INH se asocia con la de vitamina B6 o Multivit.

Referencias bibliográficas

1. Maher D, Chaulet P, Spinari, Harries A. Tratamiento de la tuberculosis: directrices para los programas nacionales. Ginebra: OMS, 1997:15-72.
2. Farga V. Tuberculosis. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda., 1992:27-99.
3. Center Diseases Control. Tuberculosis 2000. Atlanta, CDC 1997 January.
4. Zumla A, Grange J. Tuberculosis. BMJ 1998;316(7149):1962-4.
5. Schori MH. Tuberculosis. Ther Umsch 1998;55(1):26-31.
6. Goldós-Tanguis H, Caylá JA. Tuberculosis infantil. Protocolo de trabajo para su diagnóstico y control en los países de alta prevalencia. Barcelona, Ayuntamiento de Barcelona, 1995.
7. Huchon G. Tuberculosis infection and pulmonary tuberculosis in adults. Rev Mal Respir 1997; 14 (Suppl 5):S49-S59.
8. Macintyre CR, Plant AJ. Preventability of incident cases of tuberculosis in recently

- exposed contacts. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(1):56-61.
9. Schulger NW, Huberman R, Wolinsky N, Dooley R, Rom WN, Holzman RS. Tuberculosis infection and disease among persons seeking social services in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(1):31-7.
 10. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol* 1998; 6(3):107-12.
 11. Fredlund H, Larsson LO, Blom-Bulow B, Julander I, Normann B, Romanus V, *et al*. Policy program to minimize spread of infection. *Lakartidningar* 1998;95(10):1010-2.
 12. Miret P, González P, López JL, Martín A, Gutiérrez JM. The tuberculosis program of Colonia's central health region (1986-1993). *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(2):142-456.
 13. Marrero A, Carreras L, Santín M. Programa de la tuberculosis en Cuba. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1996;12(4):381-5.
 14. MINSAP. Actualización del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Ciudad de La Habana, MINSAP, 1995.
 15. Lázaro MT, Prados C, García E. La enfermedad tuberculosa y su tratamiento. *Rev Clin Esp* 1995;195(2):109-14.
 16. Marchal G. Pathophysiology and immunology of tuberculosis. *Rev Mal Respir* 1997;14 (Suppl 5):S19-S26.
 17. Fenton MJ. Macrophages and tuberculosis. *Curr Opin Hematol* 1998; 5(1):72-8.
 18. Matinca D, Fagarasan S. Cellular immunity in tuberculosis. *Bacteriol Virusol Parasitol Epidemiol* 1997;42(4):269-77.
 19. Meyer CG, May J, Stark K. Human leukocyte antigens in tuberculosis and leprosy. *Trends Microbiol* 1998; 6(4):148-54.
 20. Ait-Khaled N, Enarson D, Billo N. The epidemiology of tuberculosis and of the resistance to antitubercular agents. *Rev Mal Respir* 1997;14 (Suppl 5):S8-S18.
 21. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(2):96-104.
 22. Dixon WC, Collins M. Screening and chemoprophylaxis for tuberculosis infection in college populations. *J Am Coll Health* 1998;46(4):171-5.
 23. Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis prevention. *Respiration* 1998;65(2):97-105.
 24. Zellweger JP. Prevention of tuberculosis. *Rev Mal Respir* 1997;14 (Suppl 5):S124-S129.
 25. Crofton J. Tuberculosis clinica. England Mac Millan Education, 1994:125-78.
 26. Jouveshomme S, Dautzenberg B. Antitubercular chemotherapy. *Rev Mal Respir* 1997; 14(Suppl 5):S88-S104.
 27. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(1):10-15.
 28. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. *JAMA* 1998;279(12):943-8.
 29. Leowski J. Chemoprophylaxis, significance in a tuberculosis management program. *Pneumonol Alergol Pol* 1997;65(3-4):261-9.
 30. Bradford WZ, Daley CL. Multiple drug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12(1):157-72.
 31. Olivier C. Pulmonary manifestations of tuberculosis in children. *Rev Mal Respir* 1997;14 (Suppl 5):S60-S71.
 32. Lima MM, Belluomini M, Almeida MM, Arante GR. HIV/tuberculosis co-infection: a request for a better surveillance. *Rev Saude Publica* 1997;31(3):217-20.
 33. Cock KM, Grant A, Porter JDH. Tratamiento preventivo de la tuberculosis en personas infectadas por VIH: recomendaciones internacionales, investigación y práctica. *Lancet (ed esp)* 1995;27(2):108-11.
 34. Torres R, Marrero A, Joanes J, Carreras L, Gil R, Santín M, *et al*. La infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida y la tuberculosis en Cuba. *Bol Of Sanit Panam* 1995;19(1):66-8.
 35. Moss AR, Alland D, Telzak E, Hewlett D, Sparo V, Chilliade P, *et al*. A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(2):115-21.

Recibido: 3 de septiembre de 1998. Aprobado: 17 de septiembre de 1998

Dr. Antonio Marrero Figueroa. Ministerio de Salud Pública. Calle 23 e/M y N. El Vedado. Ciudad de La Habana.