

27 de octubre

Mesa 1

Futuro de la tuberculosis en España y en el mundo

José A. Caminero

Hospital General de Gran Canaria "Dr. Negrín"
Las Palmas. España
Unión Internacional contra la Tuberculosis
y Enfermedades Respiratorias (UICTER)
E-mail: jcamlun@gobiernodecanarias.org

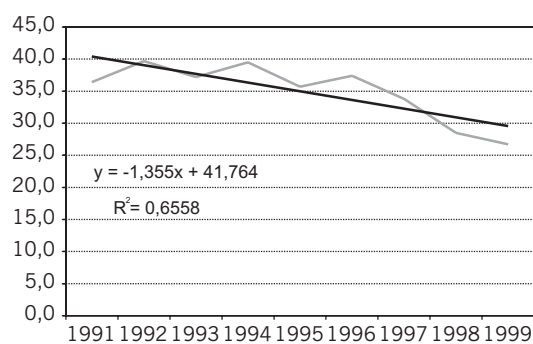
Quizás lo más triste, al estudiar el comportamiento epidemiológico de la tuberculosis (TB), es observar como aún siguen muriendo más de 2 millones de personas por una enfermedad que se cura, en la práctica totalidad de los casos, con un tratamiento que no cuesta ni siquiera 10 euros. Sin embargo, la distribución mundial de los casos de TB es tremendamente desigual, y así, los países más pobres soportan el 95% de los casos de enfermedad y el 98% de los de muerte. Condicionantes sociales, económicos y de adecuadas luchas frente a la enfermedad realizadas en los últimos decenios, han marcado estas tremendas diferencias, que hacen que mientras algunos países ricos estén soñando en eliminar la enfermedad, en la mayoría de las naciones pobres aún sea el mayor problema de salud pública que tienen. El impacto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, sobre todo, el incremento de la pobreza y de la franja económica entre los más ricos y los más pobres en la gran mayoría del planeta hacen prever, a nivel global, un incremento de la TB en las próximas décadas. Tan sólo la posibilidad de aplicar buenos Programas de Control de la TB (PCT) en la gran mayoría de países, o el descubrimiento de una vacuna eficaz y barata, podrían revertir estas penosas expectativas.

España, a pesar de pertenecer al grupo de países desarrollados está muy lejos de obtener las metas que ya han alcanzado el resto de naciones de su entorno eco-

nómico y, en la actualidad es, junto con Portugal, el país de la Europa Occidental con mayores tasas de TB. La histórica ausencia de un PCT a nivel nacional y la despreocupación de las autoridades sanitarias estatales por este problema condicionan el que cada año en España se produzcan más de 12.000 nuevos casos de TB, que corresponde a una tasa aproximada de 30 nuevos casos por cada 100.000 habitantes. De las condiciones que pueden influir en la evolución de la endemia de la TB en una comunidad, existen dos que claramente beneficiarán la tendencia en España en las próximas décadas, pero igualmente existen otras dos que la perjudicarán. De la interrelación entre estos dos factores negativos y positivos va a depender el futuro de la TB en nuestro país.

Las condiciones que en la actualidad están favoreciendo la evolución de la TB en España son, por un lado, la marcada mejora de las condiciones socio-económicas y el mejor reparto de la riqueza que se ha producido en nuestro país en las últimas décadas; y, por otro, el acentuado descenso de la influencia de la epidemia de VIH. La mejora de las condiciones socio-económicas ha sido identificado como el factor que, junto con los adecuados tratamientos, más puede influir en el control de la TB. Esta mejora conlleva una clara disminución del hacinamiento (quizás el factor de riesgo de transmisión de la TB más importante) y de la desnutrición (factor de riesgo para enfermar de TB). Es de presumir que estas condiciones económicas van a seguir mejorando en las próximas décadas. El otro factor favorable es la evolución de la infección por VIH, factor que ha castigado severamente las tasas de TB en nuestro país y que ha supuesto que en la década pasada alrededor del 10-15% de los nuevos casos anuales de TB fueran imputables al SIDA. Esto ha llegado a suponer de 1.500 a 2.000 enfermos cada año. Esto, por sí mismo, a buen seguro ha condicionado un aumento de la TB en España en la década de 1985 a 1995, aunque es difícil valorar si esto ha llegado a afectar

a la infección tuberculosa y su tendencia en las próximas décadas, por haber estado y estar el SIDA concentrado, fundamentalmente, en minorías marginadas. En cualquier caso, el marcado descenso que se ha producido en las cifras de SIDA en España en los últimos 4-5 años también ha influenciado de forma evidente en el descenso de la TB en este tiempo (Figura 1)¹. El exceso de mortalidad de los casos de SIDA y su posible control actual con los tratamientos antirretrovirales ha condicionado este marcado descenso de los casos de SIDA y, por tanto, de los casos de TB. Además, el exceso de casos de TB (y muertes) evidenciado en la década de 1985 a 1995 ha supuesto una ligera limpieza de infectados por *M. tuberculosis* en una población susceptible (de 15-49 años) que en el futuro podría haber padecido TB. Es por ello que ahora puede considerarse como un factor positivo para el futuro de la endemia de la TB en España, aunque muy inferior al de la mejora de las condiciones socio-económicas.



Fuente: Encuesta TIR a CCAA españolas p= 0,047

Figura 1. Evolución de las tasas de tuberculosis. Totales en España, período 1991-1999 (Tomado de 1)

Sin embargo, en el lado contrario se sitúan otros dos condicionantes que pueden comprometer el futuro de la TB en España. El primero de ellos es la falta de un programa de control a nivel nacional, histórico error que parece va a perpetuarse por décadas, pues la TB sigue sin interesar a las autoridades sanitarias del Gobierno Central. Afortunadamente, algunas de las Comunidades Autónomas han adoptado sus propios PCT y están consiguiendo buenos logros. Sin embargo, no es posible presumir un buen control de una enfermedad que se transmite por vía aerógena si no se realiza una lucha integral en todo el país. Es necesario, de una vez por todas, que se elabore un buen PCT a nivel nacional que coordine y extienda los buenos esfuerzos que se están realizando en muchas zonas.

Por último, quizás el factor que puede comprometer más el futuro de la TB en España es la inmigración masiva de personas provenientes de países con alta endemia. La inmigración masiva de países de alta endemia ha sido el factor principal que ha condicionado que la gran mayoría de los países desarrollados hayan detenido el decrecer constante que en sus tasas de TB habían experimentado desde hace décadas. Y es que la gran mayoría de estas naciones, que han luchado bien contra la TB en las últimas 5 décadas, han cometido el error de creer que la lucha contra esta enfermedad se acababa en los límites de sus fronteras y no han ayudado, en la medida que debían, a los países pobres a superar esta enfermedad². En la actualidad, con las migraciones masivas y con la facilidad que existe para realizar viajes, los países industrializados están pagando el duro crédito de asistir a un incremento de sus tasas de TB, debido a la enfermedad que le están trayendo los inmigrantes de zonas donde la TB todavía es endémica²⁻³. De esta forma, en algunos países del Centro y Norte de Europa más de la mitad de los casos de TB que se diagnostican desde hace 5-10 años se hace en población nacida fuera del país⁴. De esta forma, se ha dibujado una doble curva en la tendencia de la TB de estas naciones en las últimas dos décadas, la descendente de los enfermos con TB nacidos dentro del país y la claramente ascendente de los nacidos fuera. Estas curvas ya se han cruzado en muchos de estos países.

España, sin embargo, se ha visto poco afectada por este factor de la inmigración hasta hace 4-5 años, en parte porque hemos sido el país de la Europa Occidental que ha tenido el menor porcentaje de inmigrantes en el total de su población, y, en parte también, porque el tremendo impacto que nos ha ocasionado el SIDA sobre el problema de la TB, ha enmascarado cualquier otro factor. Así, en el año 1990 se estimó que el 6% de nuestros casos de TB se habían dado en inmigrantes, porcentaje que se consideró como el menor de toda la Europa Occidental. Sin embargo, este porcentaje ya ha subido por encima del 20% en algunas de nuestras Comunidades Autónomas, con una tendencia claramente ascendente en la mayoría de ellas. Con unas décadas de retraso, España está dibujando la misma curva que han dibujado el resto de los países desarrollados.

También es interesante analizar como la inmigración acaba siendo, aun dentro del propio país, un problema relativamente localizado y de una distribución geográfica desigual. Así, en España este fenómeno tiene mucha mayor relevancia en Comunidades Autónomas como Cataluña, Madrid, Valencia,

Andalucía, Baleares y Canarias; que en otras como Castilla-León, Castilla-La Mancha, Aragón, Extremadura o La Rioja. Este fenómeno, por sí mismo, ya va a condicionar una muy diferente influencia sobre el problema de la TB en el futuro. Además, los países de origen de donde proceden estos inmigrantes son muy diferentes para cada una de las CCAA de España y esto va a influir, de una manera muy desigual sobre el problema de la TB.

En cualquier caso, la influencia que la inmigración está teniendo y va a tener sobre el problema de la TB en España, también va a depender, claramente, de la integración que se oferte a este importante segmento de la población. Realmente, con las restrictivas leyes de inmigración actuales lo único que se está favoreciendo es que sólo puedan pensar en emigrar aquellos segmentos de la población más fuertes y decididos, sin darles las mismas oportunidades a los más débiles. El problema es que luego se les somete a condiciones de vida realmente debilitantes y favorecedoras de la aparición y diseminación de la TB y otras enfermedades².

Por lo tanto, a la hora de intentar realizar una estimación de lo que va a ocurrir con la TB en España en las próximas décadas, existen una serie de condiciones favorables que hacen predecir un descenso progresivo y mantenido. Este irá fundamentalmente ligado a la mejora de nuestras condiciones socio-económicas y a la progresiva instauración de PCT en las diferentes Comunidades Autónomas de España. Parece que el marcado impacto que tuvo la infección por el VIH en la década de 1985 a 1996 seguirá con una marcada curva descendente y es muy probable que no influya en la tendencia de la TB en las próximas décadas. Por lo tanto, es de presumir que la evolución descendente que la TB ha tenido en España en la última década (Figura 1)¹ seguirá la misma tendencia en los próximos años, pudiendo tan sólo verse parcialmente modificada por el impacto que la inmigración masiva pueda acabar condicionando. Para ello se deberían razonar estrategias

adecuadas que intenten controlar este problema, muchas de ellas muy lejos de las que han adoptado los países desarrollados en las décadas pasadas y que no han demostrado ninguna eficacia. Aparte de la detección activa de casos cuando llegan al país de destino, que es muy probable que detecte muy pocos casos, el abordar este problema puede resultar complejo y utópico. Lo ideal sería trabajar en dos sentidos. El primero de ellos sería el de ayudar masivamente a los países de origen para que hagan, allí, una buena lucha frente a la TB. Esto condicionará generaciones de personas que, paulatinamente, se infectarán menos, y hará que, cuando estas generaciones emigren, lleguen al país de destino con una menor prevalencia de infección. Esto hará que, a pesar de que después estas poblaciones se debiliten, será mucho más difícil que padezcan TB. La otra gran posibilidad es mucho más humana y debería ser la ideal, la de preocuparse de integrar adecuadamente a estas poblaciones, para que, de esta manera, no se debiliten con el paso de los años. Esto condicionará que, aunque lleguen más infectados por *M. tuberculosis*, tendrían menor probabilidad de padecer TB que la que tiene en la actualidad².

Bibliografía

1. Caminero JA, Caylà J, Lara N, and the Working Group on the Current Status of Tuberculosis in Spain (SEPAR). Evaluation of tuberculosis trends in Spain 1991-1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(3):236-42.
2. Caminero JA. Inmigración y Tuberculosis. *Enf Emerg* 2001;3(2):70-6.
3. Grupo de Trabajo de los Talleres de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona de los años 2001 y 2002. Documento de Consenso sobre la prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)* 2003 (En prensa).
4. Raviglione MC, Sudre P, Rieder HL, Spinaci S, Kochi A. Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993;71:297-306.

Características de 269 enfermos internados en el Buluba Hospital de Uganda durante la fase intensiva de tratamiento anti-tuberculoso, junio 02-abril 03.

Jaime E. Ollé

Director Médico. St. Francis Hospital, Buluba

E-mail: olleuganda@yahoo.com

| Características Sexo | Varón | | Hembra | | Total | |
|------------------------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|------|
| | N=139 | 52% | N=130 | 48% | N=260 | 100% |
| Edad | | | | | | |
| Media | 36,2 | | 31,5 | | 33,9 | |
| Mediana (rango) | 35 (9-75) | | 28 (5-70) | | 30 (5-75) | |
| Malnutrición (V: 99; H:80) | | | | | | |
| Leve | | 21 | | 16 | | 19 |
| Moderada | | 23 | | 14 | | 19 |
| Grave | | 36 | | 39 | | 37 |
| Origen | | | | | | |
| Distrito de Mayuge | | | | | | 43 |
| Distritos vecinos | | | | | | 40 |
| Distritos lejanos | | | | | | 17 |
| Categoría | | | | | | |
| Nuevo | | | | | | 85 |
| Abandono | | | | | | 8 |
| Recaída | | | | | | 5 |
| Crón.:1, Trans.:1, Fracaso:1 | | | | | | 1 |
| Forma | | | | | | |
| Pulmonar | | | | | | 91 |
| BK + | | | | | | 82 |
| Extra-pulmonar | | | | | | 14 |
| BK/biopsia + | | | | | | 32 |
| Infección por VIH | | | | | | |
| Probable (clínicamente) | 13/126 | 10 | 10/123 | 8 | 23/249 | 9 |
| Positivo/total analizados | 9/13 | 70 | 4/7 | 57 | 13/20 | 65 |
| Anemia (V:41; H:44) | | | | | | |
| Moderada | | 32 | | 45 | | 39 |
| Grave | | 27 | | 18 | | 22 |
| Muy grave | | 2 | | 2 | | 2 |
| Resultado | | | | | | |
| Transferido | | | | | | 65 |
| Seguimiento en Buluba H. | | | | | | 21 |
| Abandono | | | | | | 6 |
| Fallecido | | | | | | 8 |
| Efectos no deseados* | | | | | | 9 |
| Pulmonar Nuevo BK Dg + | | | | | 169/207 | 82 |
| BK+ a los 2 meses de tto. | | | | | 42/169 | 25 |
| BK+ a los 3 meses de tto. | | | | | 15/169 | 9 |

TB extra-pulmonar: pleural: 14; linfática: 6; laringe: 5; pericardio: 4; abdominal: 4; vertebral: 3; ósea: 1; y meningitis: 1.

Malnutrición definida por índice de masa corporal (IMC): IMC >18,4 kg/m²: no; IMC= 17,0-18,4: leve; IMC= 16,0-16,9: moderada; IMC<16,0: grave.

Hemoglobina= 10 g/dL o más: sin anemia; Hb= 7,0-9,9: anemia moderada; Hb= 5,0-6,9: anemia grave; Hb <5: anemia muy grave.

*53% por pirazinamida.

Reacciones paradójicas de tuberculosis en pacientes con infección VIH

Hernando Knobel

Servicio Medicina Interna-Infeciosas.
Hospital del Mar. Barcelona.
E-mail: 87138@imas.imim.es

Las reacciones paradójicas pueden definirse como la aparición de nuevos síntomas o signos localizados o sistémicos de tuberculosis o la exacerbación de manifestaciones de enfermedad tuberculosa en pacientes que reciben terapia antituberculosa apropiada.

Patogénesis

La patogénesis de la reacción paradójica no es bien conocida, las interacciones entre inmunidad, hipersensibilidad, mecanismos inflamatorios, comportamiento de la población bacilar y el papel del tratamiento no están bien establecidas. Se considera que la mejoría en la respuesta inmune frente a antígenos micobacterianos en el curso del tratamiento se asocia a una reacción inflamatoria más intensa donde está localizada la infección tuberculosa.

La tuberculosis activa produce una disminución general de la respuesta inmune que mejora con el tratamiento antituberculoso. El tratamiento antirretroviral facilita la proliferación de células mononucleares y de gama interferon aumentando asimismo la respuesta antígeno específica de los linfocitos CD4+ frente a *M. tuberculosis*. Estos cambios en la respuesta inmune hacen que en los pacientes con infección VIH y tuberculosis que reciben tratamiento antirretroviral las reacciones paradójicas sean relativamente frecuentes.

Aunque existe relación entre hipersensibilidad e inmunidad estos constituyen fenómenos independientes: no existe correlación directa entre hipersensibilidad e inmunidad; cobayas desensibilizadas pueden mantener su inmunidad; componentes proteicos extraídos de *M. tuberculosis* que inducen hipersensibilidad no inducen inmunidad; ratones vacunados con fracciones de RNA bacilar desarrollan inmunidad pero no desarrollan hipersensibilidad. Estos estudios evidencian que no habría un retorno de la hipersensibilidad solamente porque aumente la inmunidad y que otros factores no conocidos están interviniendo.

Incidencia

La incidencia descrita es muy variable, 45% de los casos que recibieron tratamiento antirretroviral presentaron empeoramiento radiológico. En otro estudio, 36% de los pacientes hospitalizados presentaron empeoramiento clínico cuando recibieron tratamiento antirretroviral frente a 7% de los pacientes que recibieron solo tratamiento antituberculoso y 2% en pacientes VIH negativos. Sin embargo, en otro estudio en pacientes ambulatorios VIH positivos el 7% presentó reacción paradójica, sin diferencias entre los que recibieron o no recibieron tratamiento antirretroviral.

Los estudios tienen limitaciones, son retrospectivos, e incluyen un número relativamente pequeño de casos.

Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar una reacción paradójica no se relacionó con el recuento inicial de linfocitos CD4+, ni con el aumento de los linfocitos CD4+, ni con la carga viral basal.

Los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral tienen mayor incidencia de reacción paradójica y la misma es más grave.

Un dato de interés práctico, descrito en un estudio, es que si se inicia el tratamiento antirretroviral de gran actividad en los 2 primeros meses de instaurado el tratamiento antituberculoso aumenta el riesgo de reacción paradójica. Otro factor de riesgo descrito es la presencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar asociadas.

Características clínicas

La manifestación clínica más frecuente es la aparición de adenopatías cervicales o intratorácicas progresivas, siendo frecuente la fiebre, la progresión o la aparición de nuevos infiltrados pulmonares. También se ha descrito tuberculomas en el sistema nervioso central, serositis, absceso del psoas y orquiepididimitis.

Las manifestaciones clínicas o radiológicas se desarrollan en muchos casos al mes de iniciado el tratamiento antirretroviral. Cuando se compara el tiempo en desarrollar la reacción paradójica después del inicio de tratamiento antituberculoso o antirretroviral fue de 11,1 semanas y 6,4 semanas respectivamente.

El curso de las reacciones paradójicas puede ser prolongado o breve, con múltiples recurrencias y exacerbaciones.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con: fallo del tratamiento, resistencia, mal cumplimiento, mala absorción, efecto adverso a los fármacos o el desarrollo de otra infección oportunista o neoplasia.

Tratamiento

Se han empleado en el tratamiento sintomático de las reacciones paradójicas los AINES y los corticoides en las formas más graves. Las dosis de corticoides empleadas han sido variables entre 20 mg/día y 60 mg/día y la duración del tratamiento fue desde una semana hasta 7 meses.

En un único estudio los pacientes que presentaron reacciones paradójicas presentaron mayor tasa de recidiva de tuberculosis (33% frente a 5%) sin embargo, por el momento, no se recomienda realizar tratamiento antituberculoso más prolongado en estos pacientes.

Debido a las reacciones paradójicas, a problemas de cumplimiento, a las posibles interacciones y efectos adversos de los fármacos en los pacientes con tuberculosis que deben iniciar tratamiento antirretroviral; se recomienda que inicien este último a las 4-8 semanas de iniciado el tratamiento antituberculoso. Sin embargo, no existen directrices claras en este aspecto y las decisiones deberán basarse en el juicio clínico hasta que estudios bien realizados aclaren el momento óptimo de inicio del tratamiento antirretroviral en estos pacientes.

Bibliografía recomendada

- Narita M, Ashkin D, Hollende ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
- Wendel KA, Alwood KS, Gchuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-7.
- Navas E, Martín-Dávila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002;162:97-9.
- Wendel KA, Sterling T. HIV and paradoxical worsening of tuberculosis. The Hopkins HIV Report. November 2001.
- Fiuza de Melo FA. Reações paradoxais no tratamento da tuberculose. *Rev Soc Brasileira Med Tropical* 2002; 35:73-6.

Reacciones paradójicas de la tuberculosis en pacientes no VIH

Joan Ruiz Manzano

Jefe Clínico de Neumología
Hospital Germans Trias y Pujol
Badalona (Barcelona)
E-mail: jruiz@ns.hugtip.scs.es

Se entiende por reacción o respuesta paradójica de la tuberculosis (TB), al empeoramiento clínico o radiológico de lesiones tuberculosas preexistentes o a la aparición de nuevas lesiones, no atribuibles al curso normal de la TB, en pacientes que ya están recibiendo tratamiento antituberculoso y que inicialmente presentan una respuesta favorable.

Para aceptar que existe una respuesta paradójica han de haber transcurrido al menos dos o tres semanas desde el inicio del tratamiento y haber descartado el fracaso terapéutico, ya sea por resistencia a los fármacos o por incumplimiento del mismo. Así mismo, se deben haber excluido otras patologías añadidas, en especial infecciones de origen no tuberculoso.

En los últimos años las repuesta paradójica de la TB ha sido objeto de atención en la literatura médica por su frecuente presentación en pacientes infectados por el VIH que estaban recibiendo tratamiento antirretroviral. No obstante, este tipo de respuesta anormal de la TB ya era conocida en épocas anteriores al sida. En la revisión de la literatura que hemos efectuado mediante el Medline y Pub Med, entre 1966 y 2003, hemos recogido 140 citas en las que se describen casos clínicos aislados y series de casos en pacientes no infectados por el VIH.

Su presentación no es tan infrecuente como, a priori, puede pensarse ya que se ha identificado en el 6-30% de los pacientes con tratamiento antituberculoso. Incide de forma similar en varones o hembras, con cierta preferencia por los varones. La edad media de aparición se sitúa en 28 años (3 meses- 80 años). La mitad de los casos publicados afectan a pacientes asiáticos (indios y chinos).

Se han descrito varias formas de respuesta paradójica; aumento de tamaño de adenopatías e infiltrados pulmonares en niños con TB primaria, aumento de las adenopatías periféricas o aparición de contra laterales, desarrollo de infiltrados pulmonares en pacientes con TB extrapulmonar, incremento del derrame pleural previo o aparición de derrame contra lateral, afectación de la piel y tejido subcutáneo, de huesos y tendones y del SNC. De todas ellas las mas frecuentes se observan en el SNC, el pulmón, la pleura

y los ganglios. En los pacientes VIH+ el crecimiento ganglionar es significativamente más frecuente que los VIH negativos.

En la mayoría de los casos, la afectación del SNC se expresa en forma de tuberculomas, signos de focalidad neurológica (parálisis de nervios craneales, disfunción motora, sensorial o cerebelosa) y convulsiones. A pesar de que la afectación del SNC es la más frecuentemente descrita, tal vez exista un sesgo en las publicaciones por el hecho de tratarse de una forma especialmente grave y por que la rigidez del cráneo hace que los síntomas neurológicos sean más fáciles de detectar.

De las manifestaciones intratorácicas, la más habitual, con diferencia consiste en la aparición de novo de derrame pleural y el incremento de los preexistentes. En una serie de pleuritis TB se observaron reacciones paradójicas en el 11% de casos, en su mayor parte consistían en nódulos pulmonares múltiples o solitarios, que eran sobre todo ipsilaterales y subpleurales.

En nuestra experiencia personal retrospectiva y focalizada en pacientes VIH negativos, la reacción paradójica más frecuente ha sido el desarrollo de derrame pleural o su empeoramiento y la aparición de nuevas adenopatías laterocervicales.

La causa de la respuesta paradójica no está bien determinada, pero se acepta que obedece a la recuperación del estado inmunitario deprimido por la propia TB o por enfermedades concomitantes. En este sentido, se ha comprobado que la respuesta paradójica en los pacientes infectados por el VIH es paralela con la mejoría de la inmunidad retardada que se produce con la administración del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Otra posible explicación, aplicable sobre todo en el caso del derrame pleural, sería una reacción de hipersensibilidad del huésped frente a las proteínas de la micobacteria.

La aparición de la reacción paradójica se presenta por término medio a los 60 días (3-12 semanas) del inicio del tratamiento antituberculoso. La resolución de las lesiones tuberculosas, es en general favorable, sin que se precise cambiar el tratamiento, si bien en muchas ocasiones, se opta por prolongar la duración del mismo. Solo en el 15% de los casos descritos se cambió la pauta terapéutica inicial. En los casos en que se identifican bacilos tuberculosos, el cultivo acostumbra a ser negativo y en caso de ser positivo, en el 95% de los aislamientos no se aprecian resistencias a los fármacos de primera línea.

En algo más de la mitad de los casos publicados se requirió tratamiento quirúrgico y en el 40% se em-

plearon corticoides adicionales sin que se produjesen complicaciones.

Bibliografía recomendada

- Cheng VCC, Ho PL, Lee RA, *et al.* Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:803-9.
- Choi YW, Jeon SC, Seo HS, *et al.* Tuberculous pleural effusion: New pulmonary lesions during treatment. *Radiology* 2002;224:493-502.
- Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, *et al.* Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-7.

Tuberculosis en los infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA)

Àngels Orcau, Patricia García de Olalla, Joan Caylà

Agència de Salut Pública de Barcelona.
E-mail: aorcau@imsb.bcn.es

En 1981 se diagnosticó el primer caso de SIDA en Barcelona. Desde entonces y hasta 1994 la epidemia presentó una incidencia creciente. Afortunadamente a partir de 1995 se observó ya un descenso de la incidencia y la mortalidad por SIDA, probablemente debido a la utilización de las profilaxis frente a las enfermedades oportunistas y a las medidas preventivas.

En la epidemia de SIDA, la tuberculosis (TB) ha sido durante todo el periodo la enfermedad indicativa más frecuente, situándose desde 1994 por encima del 25%¹.

Los enfermos con TB e infección por el VIH presentan algunas características diferentes de los no infectados (VIH-). De manera global, estudiando el periodo de 1988 a 2002, el 70% son usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (vs. 2,3%), el 24,5% tiene antecedentes de estancia en prisión (vs. 2,5%), son más jóvenes (mediana de edad de 30 años vs. 40 a) y presentan más formas extrapulmonares (50% vs. 15%).

Esto obligó a orientar el control de la TB hacia las personas con más riesgo, como UDVP e internos en

instituciones penitenciarias. Durante estos años, se ha extendido el diagnóstico precoz de la infección tuberculosa, la administración de la quimioprofilaxis y el tratamiento supervisado en estos ámbitos².

La introducción de los TARGA en 1996³ y su implantación progresiva en los infectados del VIH, ha modificado de manera sustancial la epidemia de VIH/SIDA y su impacto en la endemia tuberculosa, ya que ha comportado una disminución de la incidencia de los dos procesos (Figuras 1 y 2).

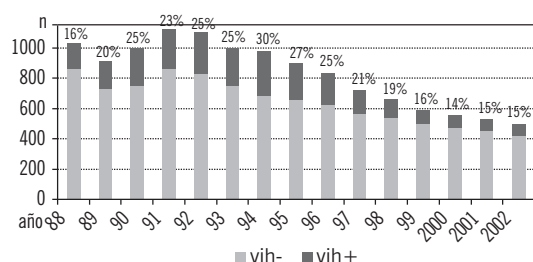


Figura 1.
Casos de TB en residentes en Barcelona (1988-2002) según VIH

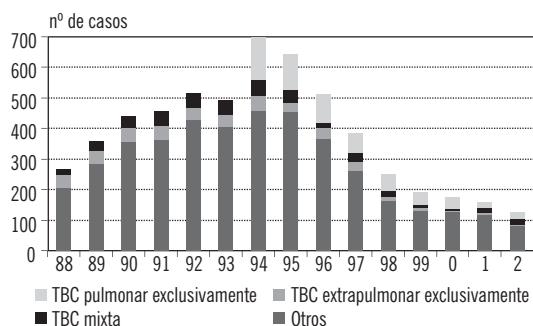


Figura 2.
Evolución anual de los casos de SIDA según presenten o no tuberculosis como enfermedad indicativa. Residentes en Barcelona (1988-2002)

En un estudio reciente sobre la efectividad del tratamiento de alta eficacia en cohortes españolas de seroconvertidores del VIH, se observaron reducciones de incidencia de SIDA y muerte en los años 98-99, comparando con el periodo 1992-1995, siendo más pronunciado en homosexuales que en UDVP⁴.

Respecto al impacto en la TB, en el periodo 1998-2002, la proporción de casos nuevos con TB coinfectados por VIH se sitúa alrededor del 15%, cuando en los años 90-94 había llegado al 30%.

También ha aumentado la proporción de enfermos con tratamiento supervisado (43% vs. 23%) y ha disminuido la letalidad global durante el seguimiento (18% vs. 30%).

Lamentablemente, el estudio de contactos entre los enfermos con TB pulmonar no ha variado y se sitúa alrededor del 40%.

Sustancialmente, el perfil de las personas con SIDA y TB no ha cambiado. Durante el año 2002, se han notificado 73 casos de TB infectados por VIH de los cuales el 63% son UDVP.

En esta etapa, el manejo de los enfermos con SIDA y tuberculosis es complicado pues se debe asegurar la adherencia al tratamiento del VIH, ya que influye en la supervivencia⁵, y además tratar la enfermedad tuberculosa. A pesar de que el aumento de los tratamientos directamente observados ha mejorado la tasa de cumplimiento del tratamiento (93,5% vs 90%), se tendrían que realizar esfuerzos para mejorar el estudio de contactos, pues el beneficio de las intervenciones en estas poblaciones es evidente.

Bibliografía

1. Servei d'Epidemiologia. Institut Municipal de la Salut. SIDA en Barcelona. Vigilancia epidemiológica. Butll.46-58.
2. Servei d'Epidemiologia. Institut Municipal de la Salut. Programa para la prevención y control de la tuberculosis en Barcelona. La tuberculosis en Barcelona Años 1989-2001.
3. Nájera R, González J, edit. *Terapia antiretroviral. Reunión de consenso sobre la infección por VIH*. Madrid, Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA 1997.
4. Perez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, Garcia de Olalla P, Gorrero R, Hernandez- Aguado I, GEMES. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in spanish cohorts of hiv seroconverters: differences by transmission category. *AIDS* 2003;17: 353-9.
5. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomer José L, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *JAIDS* 2002;30:105-10.

27 de octubre

Mesa 2

Síndrome de reconstitución inmunológica

José María Kindelán Jaquotot

Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario "Reina Sofía". Córdoba
E-mail: jkindelanj@medynet.com

Introducción

El Síndrome de Reconstitución Inmune (SRI) puede definirse como aquella situación en la cual el cuadro clínico de un proceso infeccioso o tumoral correctamente tratado empeora temporalmente como consecuencia de una mejoría en la respuesta inmune específica en el paciente.

También se le conoce como "reacción inflamatoria", "enfermedad de reconstitución inmune", "síndrome de reconstitución inmune", "disfunción inmune", "reacción paradójica", etc.

Aunque esta respuesta paradójica es una situación conocida desde la mucho tiempo, se ha puesto de nuevo de actualidad al observarse con mayor frecuencia en pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) que inician Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA).

En su momento, R. Koch ya describió un empeoramiento de las lesiones tuberculosas tras la inoculación en las mismas de bacilos no viables¹. Y es sabido que las adenitis tuberculosas en pacientes sin infección por VIH pueden empeorar llegando incluso a fistulizarse al comenzar con un tratamiento específico correcto.

Pues bien, en pacientes infección por VIH que inician TARGA, a pesar de que desde el principio se reduce de forma drástica la carga viral y se incrementan los linfocitos CD4, durante los 2 primeros meses pueden

presentar infecciones oportunistas hasta ese momento ocultas o incluso empeorar el curso clínico de procesos conocidos y correctamente tratados.

Incidencia

La incidencia real del SRI no es bien conocida. Evidentemente es un fenómeno frecuente y cada vez más conocido por el clínico que habitualmente atiende a pacientes con VIH/SIDA. Así por ejemplo, el 25% de los pacientes respondedores a TARGA tuvieron tras su inicio uno o más episodios relacionados con infecciones oportunistas previas o subclínicas². Y esta incidencia se concentra de forma prioritaria en pacientes que iniciaron TARGA con CD4 muy bajos (<50 cel/ ml) y cargas virales elevadas.

Fisiopatología

La fisiopatología del SRI no está claramente definida, pero puede explicarse por la recuperación numérica y funcional de los linfocitos CD4 y CD8.

Es interesante observar como en muchos episodios de SRI no puede identificarse microbiológicamente el agente etiológico en muestras biológicas apropiadas: baciloscopias, cultivos, PCR, etc, etc. Pudiendo asumirse por otro lado que al menos gran parte de las manifestaciones clínicas del SRI son debidas a una reacción inmune de tipo inflamatorio.

En el caso concreto de tuberculosis se han postulado dos mecanismos por los cuales podría desarrollarse un SRI³:

- Simplemente con el inicio del tratamiento antituberculoso se observa una recuperación del sistema inmune (tanto en pacientes VIH positivos como VIH negativos) cuya respuesta específica provoca a su vez la liberación de gran canti-

dad de antígenos micobacterianos y una reacción inmune en cascada.

- En los pacientes con infección por VIH se produce un descenso de los linfocitos CD4 y de la producción de interferon γ . Conocemos que estos son los principales mediadores inmunológicos que controlan el desarrollo y las manifestaciones clínicas de la enfermedad tuberculosa. Cuando se instaura TARGA se produce una rápida recuperación numérica y funcional de CD4 con capacidad de liberar mayor cantidad de interferon γ ; el sistema inmune se recupera y parece despertar respondiendo a antígenos que hasta ese momento ignoraba.

Etiologías asociadas más habituales

Las diferentes etiologías y sus correspondientes frecuencias son las habitualmente observadas como causas de infecciones oportunistas asociadas o definitorias del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Dentro de ellas cabría resaltar la importancia de *M. Tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *herpes* y *cryptococcus*. Y algunas otras infecciones de especial prevalencia en estos colectivos de enfermos aunque no sean definitorias de SIDA, tales como Hepatitis B y C.

Manifestaciones clínicas

El SRI se expresará clínicamente como la respuesta inmune exacerbada frente a antígenos hasta ese momento habituales, tales como micobacterias, virus, hongos, etc. La clínica de estos eventos puede

ser diferente a la clínica habitual de los procesos de base, incluso en pacientes con infección por VIH.

DeSimone JA *et al.*⁴ hacen realizar ya en el 2000 una revisión sobre los datos de la literatura y refieren estas diferencias clínicas (Tabla 1).

Tuberculosis

El SRI se ha puesto de manifiesto frente a la infección por micobacterias, tanto frente a *Micobacterium tuberculosis* como a micobacterias atípicas (MAI, etc); su frecuencia e importancia relativa dependerá de la prevalencia de estas infecciones en la comunidad en general y en el colectivo VIH en particular.

M. Tuberculosis

Existe amplia bibliografía con relación al SRI y Tuberculosis⁵. Pacientes con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar a pesar de una respuesta inicial a tratamiento antituberculoso pueden empeorar semanas después de iniciar TARGA, habitualmente entre los días 11 y 15 de comienzo de tratamiento antimicobacteriano. Este empeoramiento puede manifestarse con reaparición de fiebre, mayor extensión de los infiltrados pulmonares linfadenopatías e incluso en algunos casos granulomas intracraneales. Un dato significativo es que las baciloscopias y cultivos de esputo o muestras ganglionares habitualmente no llegan a detectar la presencia bacilos ácido alcohol resistentes.

Narita, *et al.*⁶ han demostrado como el 36% de los pacientes VIH en tratamiento de tuberculosis desarrollan SRI si comienzan simultáneamente con TARGA, frente a sólo el 7% de aquellos otros VIH con tuberculosis que no toman TARGA.

| Infección oportunista | Presentación clínica habitual | Presentación clínica después de iniciar TARGA |
|--------------------------------|---|---|
| <i>M. tuberculosis</i> | Perdida de peso, fiebre, adenopatías. Frecuentemente diseminada o extrapulmonar, Rx torax: en ocasiones normal. Aislamiento frecuente de <i>M. Tuberculosis</i> | Fiebre, empeoramiento de los infiltrados pulmonares, poliadenopatías, granulomas intracraneales. Infrecuente aislamiento de <i>M. Tuberculosis</i> |
| <i>M. avium complex</i> | Enfermedad diseminada, pérdida de peso, diarrea, micobacteriemia frecuente | Linfadenitis focal, masas granulomatosas, rara micobacteriemia |
| CMV | Retinitis, vitritis rara | Vitritis, retinitis, enfermedad extraocular |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Meningitis ocasionalmente indolente, pleocitosis rara en LCR | Meningitis evidente, marcada pleocitosis en LCR |
| LMP | Déficit neurológicos, hipodensidades sin realce en RM | Déficit neurológicos; hipodensidades en RM frecuentemente con realce periférico |
| <i>Herpes zoster</i> | Puede ser severo, acompañado de complicaciones | Presentación moderada, sin complicaciones |

CMV: cytomegalovirus; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; LCR: líquido cefalorraquídeo. RM: resonancia magnética

Tabla 1.
Presentación clínica de las infecciones oportunistas en pacientes VIH con o sin Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA)

Es evidente que el diagnóstico de SRI obliga a realizar un serio diagnóstico diferencial, donde habrá que descartar en primer lugar la coincidencia de otras infecciones oportunistas, valorar cuidadosamente la adherencia a tratamiento y, en todo caso, sospechar un fallo terapéutico por resistencias.

MAI

De forma similar a *M. tuberculosis*, también se han descrito el desarrollo clínico de infecciones por *Mycobacterium avium complex* u otras micobacterias no tuberculosas tras el inicio de TARGA. La mayoría de estos enfermos presentaron linfadenitis focal o difusa tras 2 meses de TARGA. El aislamiento y la identificación de la micobacteria fue dificultoso en muchas muestras biológicas. Incluso de forma *extraordinaria* *M. Avium complex* se presentó como masas granulomatosas, osteomielitis, bursitis, enfermedad de Addison o nódulos cutáneos en ocasiones.

Otras situaciones

Cytomegalovirus

Se han comunicado infecciones oculares y extraoculares por CMV. Una de las primeras publicaciones describe a 5 pacientes sin historia de enfermedad ocular que presentaron retinitis por CMV tras responder inmunológicamente al iniciar TARGA (ascenso de CD4 de 85 a 195 cel/ml.). Otros autores han descrito la vitritis tras iniciar TARGA en pacientes que previamente tuvieron retinitis por CMV. La mayor parte de los casos mejoraron con tratamiento sintomático sin evidencias de recaída por CMV.

Hepatitis C (HVC) y Hepatitis B (HVB)

Algunos pacientes con infección crónica asintomática por HVC desarrollaron hepatitis, cirrosis o enfermedades relacionadas con HVC (como crioglobulinemia) después de 1 a 9 meses del inicio de TARGA. Durante el episodio se incrementaron los niveles de anticuerpos IgG frente a HVC y la carga viral de HVC.

De forma similar se han descrito cuadros de hepatitis aguda por HVB tras 5-12 semanas de iniciar tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Y, como en el caso anterior, durante en los episodios de hepatitis aguda se demostró RNA de HVB en plasma o se comprobó el incremento de los valores basales de carga viral de HVB.

Herpes Zoster

Esteban Martínez⁷ publicó un estudio prospectivo que demostraba un incremento de la incidencia de her-

pes zoster tras el inicio de TARGA; hecho que sólo se asoció estadísticamente con cifras basales de CD8 > 66% y con un incremento superior al 5% al mes de iniciar TARGA.

Otros procesos

Se ha descrito en repetidas ocasiones la mala evolución de pacientes con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva como respuesta paradójica al inicio de TARGA, que por otro lado hoy es prácticamente su única posibilidad terapéutica. Muchas otras enfermedades también han sido implicadas en el SRI: Enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso, etc; incluso tumores relacionados con SIDA como el linfoma o el sarcoma de Kaposi.

Manejo del síndrome de reconstitución inmune

En los casos de intensidad leve o moderada, sabiendo que el SRI supone sólo un empeoramiento transitorio de las determinadas etiologías implicadas, en general se recomienda no modificar las pautas de tratamiento de estas y mantener TARGA sin cambios, tratando sintomáticamente el resto de las manifestaciones.

En el caso concreto de la tuberculosis de pacientes VIH que en ese momento estuvieran sin tratamiento antirretroviral, hoy en día se asume como una práctica acertada el posponer en lo posible TARGA hasta al menos haber completado el 4-8 semanas de tratamiento antituberculoso. Una reacción paradójica en tuberculosis que no sea severa deberá ser tratada sintomáticamente sin ningún cambio en antituberculosos o antirretrovirales. El manejo de las reacciones severas (como fiebre elevada, dificultad respiratoria, crecimiento de adenopatías, serositis, etc.) no ha sido suficientemente estudiado, aunque expertos sugieren comenzar con prednisona o metilprednisona a dosis de 1 mgr/Kgr y reducir la dosis gradualmente después de 1 o 2 semanas⁸.

Bibliografía

1. Koch R. Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberculose. *Dtsch Wochenschr* 1980;16:1029.
2. French M, Lenzo N, John M, *et al*. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with potent anti-retroviral therapy. *HIV Medine* 2000;1:107-15.
3. Olalla J, Pulido F. Respuesta paradójica al tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:88-90.

4. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.
5. Havlir DV, Barnes P. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infections. *N Engl J Med* 1999;340:367-73.
6. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
7. Martinez E, Gatell J, Moran Y, Eznar E, Buira E, Guelar A. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998;27:1510-3.
8. American Thoracic Society / Center for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.

Evolución de la tuberculosis y el sida en instituciones penitenciarias

Enrique J. Acín García

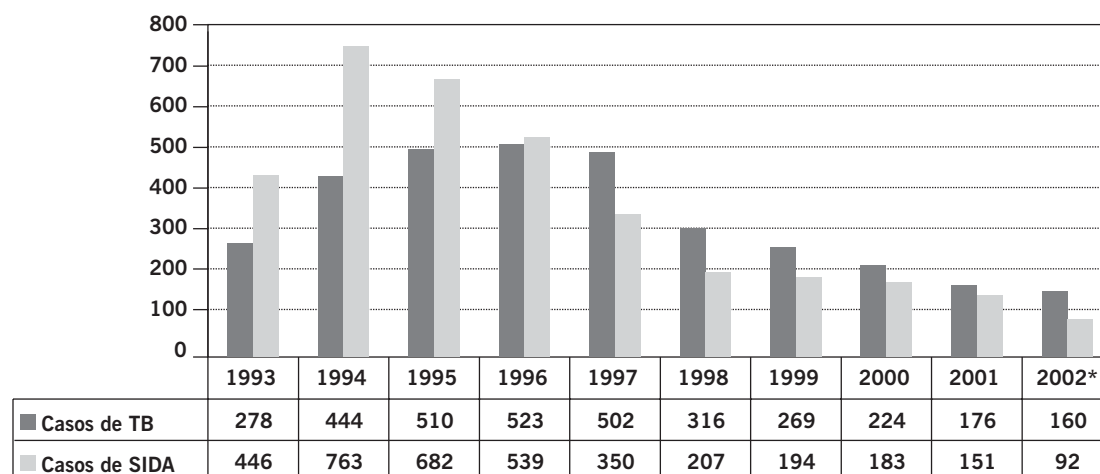
Jefe de Servicio de Información Sanitaria.
Subdirección General de Sanidad Penitenciaria.
Dirección General de Instituciones Penitenciarias.
E-mail: enrique.acin@dgin@dgip.mir.es

La tuberculosis y la infección por el VIH son los principales problemas de salud pública en los centros penitenciarios. Ambos comparten en su origen el principal factor de riesgo. En el caso de la tuberculosis los principales factores de riesgo son el ser usuario de drogas inyectadas (UDI) y el ser VIH positivo,

factores ambos asociados en la mayoría de los casos. Entre los casos de sida la principal vía de transmisión es el uso compartido de material de inyección entre los UDIs. Por otra parte la mayoría de los casos de tuberculosis se dan entre los VIH positivos y la principal enfermedad indicativa de caso de sida en los centros es la tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar. Ambas enfermedades están íntimamente ligadas en su evolución.

En cuanto a la evolución de ambas enfermedades en los últimos años:

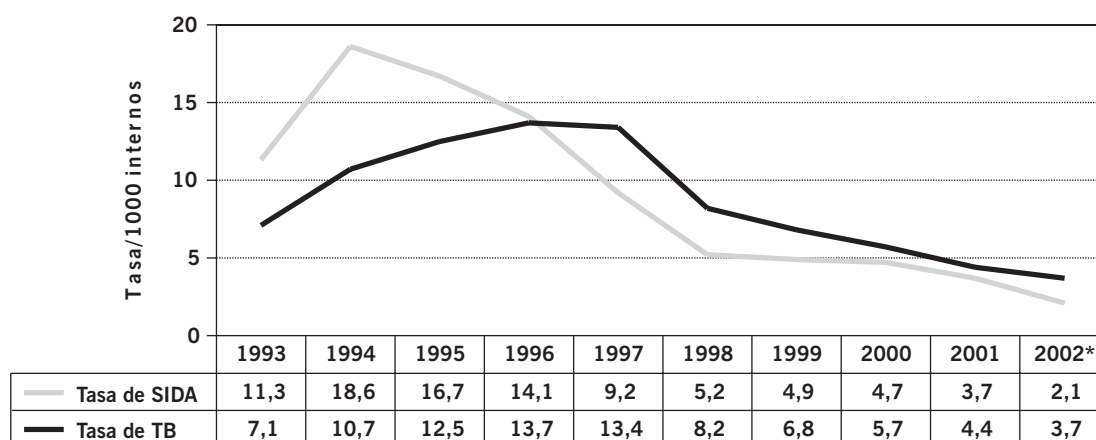
- La tuberculosis mantiene en los últimos años una tendencia descendente en los centros penitenciarios (Figuras 1 y 2). El descenso se ha producido por la disminución de casos en internos VIH positivos. Han descendido los casos tanto en varones como en mujeres, y tanto en reclusos españoles como de otra nacionalidad. La enfermedad afecta más a varones que a mujeres y a españoles más que a extranjeros. La localización anatómica más frecuente sigue siendo la pulmonar, tanto en los casos VIH positivos como en los negativos. Los casos de TB extrapulmonar y los casos de TB diseminada siguen siendo mucho más frecuentes en los pacientes VIH positivos que en los negativos.
- El número de casos de sida mantiene una tendencia descendente en los últimos años (Figuras 1 y 2). La vía de transmisión más frecuente entre los casos sigue siendo en nuestro medio la de compartir material de inyección para la administración de drogas por vía parenteral. La tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar sigue siendo la enfermedad más frecuente como indicativa en los nuevos casos de sida, aunque se está produciendo un descenso de la misma, sobre todo a expensas



*Datos provisionales del año 2002

Figura 1.
Casos de tuberculosis
y de sida en II.PP. en el
periodo 1993-2002

Figura 2.
Evolución de la tasa de tuberculosis y de sida en II. PP. Periodo 1993-2002



*Datos provisionales del año 2002

de la pulmonar, que podría estar relacionado con un mejor control de esta enfermedad en las personas con VIH. La tuberculosis también es la enfermedad indicativa más frecuente en población general pero con menor frecuencia que en prisión.

En cuanto a las características de los casos de ambas enfermedades en el año 2002, aunque los datos son provisionales al estar pendientes de finalizar los cruces con las CC.AA., las características fundamentales son:

- De los 160 casos de tuberculosis registrados para el año 2002, 153 (95,6%) eran varones y 7 (4,4%) mujeres. Habían sido vacunados con BCG 8 casos (5%), 23 habían tenido tratamiento profiláctico previo (14,4%), y 32 tratamiento previo (20,1%). En relación con los factores de riesgo, 98 (61,3%) eran VIH+, 89 (55,6%) eran UDIs, y 16 (9,6%) presentaban otro factor de riesgo; en conjunto 125 (78,1%) presentaban algún factor de riesgo. Respecto al tratamiento el 99,3% se realizó mediante TDO.
- De los 92 casos registrados de sida para el año 2002, 87 (94,6%) eran varones y 5 (5,4%) mujeres. En relación con la vía de transmisión, en 79 de los casos (85,9%) la vía fue el uso compartido de material de inyección para el consumo de drogas inyectadas. Respecto a la enfermedad indicativa en 38 casos (41,3%) fue la tuberculosis pulmonar y en 31 (33,7%) la tuberculosis extrapulmonar.

En cuanto a los factores de riesgo de ambas enfermedades, la prevalencia conocida actual (datos de mayo de 2003) de la infección por el VIH es del 12,2% de la población interna, de estos el 55,7% reciben tratamiento antirretroviral de alta eficacia, y de los internos tratados el 53,7% presenta una carga viral indetectable. El control de la infección por el

VIH y en concreto el conseguir una carga viral indetectable en los pacientes y el consiguiente mantenimiento de la inmunidad celular, propicia un menor número de casos de tuberculosis en pacientes VIH positivos y en consecuencia de casos de sida. En relación con el uso de drogas inyectadas, en todos los centros penitenciarios hay programas para la reducción del daño asociado al consumo de drogas. En el caso del Programa de Mantenimiento con Metadona está extendido y consolidado en la totalidad de los centros, y en el caso del Programa de Intercambio de Jeringuillas su implantación se ha extendido a todos los centros penitenciarios aunque en algunos se encuentra aún en fase de desarrollo.

Bibliografía recomendada

- Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Medio Penitenciario.* Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Dirección General de II.PP. Ministerio del Interior/ Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2001.
- Programa de Prevención y Control de la Infección por el VIH en el Medio Penitenciario.* Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Dirección General de II.PP. Ministerio del Interior / Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2000.
- Casos de tuberculosis en Instituciones Penitenciarias. Informe del año 2001.* Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Área de Salud Pública. Madrid 2002.
- Casos de Sida en Instituciones Penitenciarias. Informe del año 2001.* Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Área de Salud Pública. Madrid 2002.
- Infección VIH y Hepatitis C. Tratamientos antirretrovirales. Informe del año 2001.* Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Área de Salud Pública. Madrid 2002.

27 de octubre

Mesa 3

Efectos secundarios e interacciones. Aspectos clínicos

M^a Luisa de Souza Galvão

Centre de Prevenció i Control de la Tuberculosi
de Barcelona

E-mail: 29919msg@comb.es

En el tratamiento de la tuberculosis, cualquiera de los medicamentos utilizados puede presentar diversas reacciones adversas, que hemos de ser capaces de reconocer y saber valorar la gravedad y la necesidad de tratamiento específico. No hemos de sobrevalorar síntomas poco importantes, intentando siempre conservar la pauta más eficaz, pero a veces, estos nos pueden obligar a hacer un cambio terapéutico. Las reacciones adversas pueden ser:

- Reacciones de intolerancia: son las más frecuentes, se relacionan con la vía o forma de administración y suelen ser fácilmente controlables con la suspensión transitoria de la terapia, el ajuste de la dosis o medidas sintomáticas.
- Reacciones tóxicas: en general son dosis dependientes y se pueden prevenir con la correcta dosificación según el peso y la edad. Habitualmente comprometen la estructura o función de un órgano determinado, y se relacionan con el metabolismo o con el sistema de excreción del fármaco. Una forma extrema, afortunadamente poco frecuente, es la idiosincrásica, que puede presentarse ya en la primera toma del fármaco y puede ser especialmente grave (Tabla 1).

Manejo clínico de las principales reacciones adversas

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad

Cualquiera de los fármacos puede producir reacciones cutáneas; las más frecuentes suelen ser reacciones

leves producidas por la H y la Z, como acné, exantemas, urticarias y más raramente eritrodermias o dermatitis exfoliativas. Las reacciones más graves, pero afortunadamente poco frecuentes, son las de hipersensibilidad generalizada que cursan con dermatitis exfoliativas graves y choque anafilático. En general, las reacciones cutáneas no requieren tratamiento; a veces hay que utilizar antihistamínicos, corticoesteroides y/o retirar temporalmente la medicación. Sólo los casos graves pueden requerir hospitalización. Se puede intentar la desensibilización del medicamento con dosis progresivas y el uso de corticoesteroides.

Intolerancia digestiva

Puede estar producida por el efecto tóxico del fármaco (Pt, R, H y Z), pero siempre hay que descartar otras enfermedades concomitantes. Se puede utilizar un tratamiento sintomático con antieméticos, alcalinos o antiseoretos y fraccionar temporalmente las tomas. Sólo los casos graves requieren ingreso hospitalario para tratamiento por vía parenteral o por sonda nasogástrica.

Hiperuricemia

La Z produce casi siempre hiperuricemia, tanto es así que se utiliza como un control del cumplimiento del tratamiento. Mientras sea asintomática no hay que tratarla; únicamente administraremos antiinflamatorios cuando curse con dolores articulares. En los pacientes gotosos hay que evitarla ya que puede desencadenar crisis de podagra.

Toxicidad renal

La R en raras ocasiones puede producir un cuadro de insuficiencia renal aguda con hemólisis y trombocitopenia, relacionada con el uso de forma intermitente o irregular que obliga a la suspensión inmediata y sustitución del fármaco. La S y la Cp pueden producir lesión de los túbulos proximales con proteinuria, cilindruria y aumento de urea en sangre. Es poco

Tabla 1.

| Fármaco | Reacciones adversas descritas |
|---|--|
| Isoniacida (H) | Polineuritis, hepatitis, elevación de transaminasas, trastornos neurológicos, neuritis óptica, acné, hipersensibilidad cutánea, pelagra, sd. hombro–mano dolorosas, artralgias, anemia hemolítica, agranulocitosis, sd. lupus-like |
| Rifampicina (R) | Ictericia transitoria, hepatitis tóxica, elevación de transaminasas y bilirrubina, hipersensibilidad, sd pseudogripal, trombocitopenia, crisis hemolíticas, insuficiencia renal aguda, náuseas, vómitos, diarrea, migraña, erupciones cutáneas |
| Pirazinamida (Z) | Artralgias, hiperuricemia, podagra, erupciones cutáneas, fotosensibilidad, hepatitis, anorexia, náuseas, mal control glucémico en diabéticos |
| Etambutol (E) | Neuritis retrobulbar, rash cutáneo, hiperuricemia, náuseas |
| Protionamida (Pt) | Gastritis, hipersialorrea, sabor metálico en la boca, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, hepatitis, erupciones cutáneas, estomatitis, fotosensibilidad, acné, ginecomastia, impotencia, alteraciones psíquicas y neurológicas, artralgias |
| Cicloserina (Cs) | Convulsiones, migraña, insomnio, depresión, ansiedad, psicosis, tendencias suicidas, rash cutáneo |
| Estreptomina (S), Capreomicina (Cp), Kanamicina (K) | Toxicidad vestibular y auditiva, nefrotoxicidad, parestesias peribucales, erupciones cutáneas |
| Tiocetazona (Th) | Reacciones cutáneas severas, eritema multiforme, Sd Stevens-Johnson, intolerancia digestiva, hepatitis, depresión medular, trombocitopenia, agranulocitosis, ataxia, vértigo, acúfenos |
| Ciprofloxacino (Cx) Ofloxacino (Ox) | Náuseas, vómitos, diarrea, insomnio, migraña, erupciones cutáneas, tendinitis del tendón de Aquiles |
| Clofacimina (Cf) | Pigmentación oscura en piel, ilio paralítico, infartos esplénicos, hemorragias gastrointestinales |

frecuente si se ajustan bien las dosis según edad y peso.

Toxicidad hepática

La toxicidad hepática es la más frecuente y peligrosa; aumenta con la edad, la presencia de hepatopatía previa, el enolismo, la drogadicción y el tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos. Siempre hemos de informar al paciente sobre los síntomas de hepatitis y recordar la necesidad de la abstinencia de alcohol. H, R, Z y Pt son fármacos potencialmente hepatotóxicos.

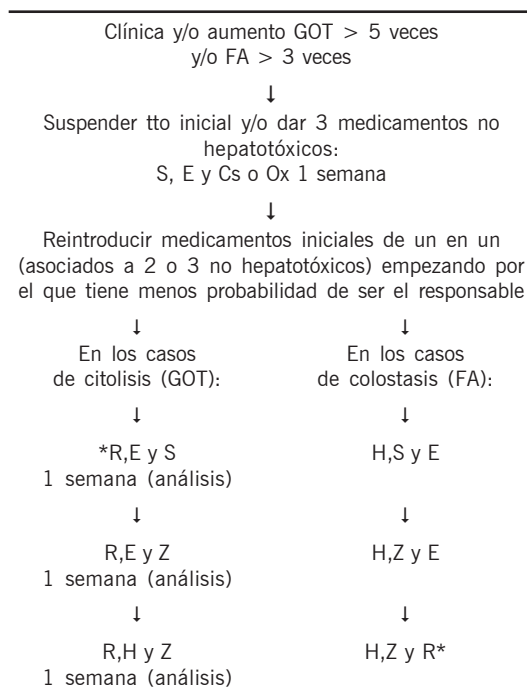
Tenemos que monitorizar la función hepática durante el tratamiento; sospecharemos toxicidad por la R, siempre que haya colostasis y/o ictericia, mientras la citolisis más frecuentemente está producida por H, Z o Pt.

La toxicidad leve -elevación moderada de transaminasas y asintomática- no requiere suprimir la medicación, únicamente habrá que vigilar la aparición de síntomas y monitorizar con más frecuencia la función hepática. La toxicidad grave -clínica de hepatitis y/o elevación de transaminasas (GOT) superior a cinco veces y/o de fosfatasas alcalinas (FA) superior a 3 veces- nos obliga a retirar toda la medicación

durante 1 semana y/o a sustituirla por la “triada no hepatotóxica” (S, E y Cs o Ox). Los controles analíticos deben ser semanales y cuando se normalice la analítica y mejore la clínica, reintroduciremos los fármacos de uno en uno controlando cada semana la función hepática e intentando averiguar el fármaco responsable. Si persiste la clínica o la alteración analítica, habrá que sustituir el fármaco responsable por S o E. El tratamiento en casos de hepatotoxicidad debe de ser supervisado por unidades especializadas con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis (Tabla 2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con hepatopatía de base pueden presentar una eliminación del fármaco deficiente, con una mayor vida media y/o un aumento en las concentraciones séricas, que incrementen la probabilidad de toxicidad medicamentosa. También hay que tener presente la potencial hepatotoxicidad del medicamento (H, R, Z, Pt y PAS), y la eliminación por la vía biliar (Cf y Cx). En estos pacientes, la monitorización de la función hepática debe ser más frecuente. Según la gravedad de la patología hepática, utilizaremos la pauta menos tóxica y más eficaz, no prescindiendo sistemáticamente de la aso-



*Reintroducir la R a dosis progresivas: 150, 300, 450, 600 mg.
Si persiste clínica o alteración enzimática, hay que sustituir el medicamento responsable por S o E.

Tabla 2.
Algoritmo de manejo de la hepatotoxicidad

ciación de R y H. Las pautas que se pueden utilizar son:

- 2RHZ/4RH
- 2RHE/7RH
- 2HES/16HE o 2RHE/10RE
- 6ESCs/18ECs

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (IR), las dosis y los intervalos entre dosis dependen del porcentaje del fármaco no metabolizado que se elimina por el riñón. Cuanto mayor sea su eliminación renal, mayor será la retención y la toxicidad en caso de IR. En estos pacientes con una menor reserva funcional debemos evitar el uso de fármacos con elevado potencial nefrotóxico.

La R es un fármaco seguro y no requiere ningún ajuste, así como la Pt o la Cf. La Cs y la Cp requieren ajuste según niveles séricos. Los otros medicamentos se ajustarán según la gravedad de la IR, valorada por el filtrado glomerular (FG). Los pacientes en hemodiálisis deben recibir la pauta antituberculosa siempre después de la sesión de diálisis.

- H y Z: reducir dosis en IR severa (FG < 10 ml/min):
 - H: 200 mg/día.
 - Z : 20 mg/kg/día.
- E: FG < 50 ml/min: administrar a intervalos de 48 hs.
- S: FG > 50 ml/min: no requiere ajuste.
 - 10 a 50 ml/min: administrar a intervalos de 48 a 72 horas.
 - 10 ml/min: administrar a intervalos de 72 a 96 horas.
- Ox: FG > 20 ml/min: mitad de dosis; < 20 ml/min: mitad de dosis a intervalos de 48 horas.
- Cx: FG < 20 ml/min: mitad de dosis a intervalo diario.

Nuevos antirretrovirales y sus interacciones con los fármacos antituberculosos

Montserrat Tuset

Servicio de Farmacia.
Idibaps-Hospital Clínic. Barcelona.
E-mail: motuset@medicina.ub.es

El tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH se complica debido a que las interacciones con el tratamiento antirretroviral son frecuentes. Aparte de las interacciones metabólicas, que tienen un papel muy importante, se comentarán también las posibles interacciones sobre la glicoproteína P (P-gp), un transportador de membrana que dificulta la absorción de diferentes fármacos y tóxicos así como su distribución por el organismo. Los inhibidores de la proteasa del VIH (IP) y la rifampicina son sustratos de la P-gp y la rifampicina, además es un inductor, por lo que pueden producirse interacciones a este nivel.

Antirretrovirales comercializados en los últimos años

- *Tenofovir* (Viread®, Lab Gilead) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos. Se elimina por vía renal y no es sustrato, inhibidor o inductor del citocromo P-450, por lo que no se esperan interacciones medicamentosas con fármacos que actúen como inductores o inhibidores de este citocromo. Está contraindicada la asociación de tenofovir con fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos.

- *Lopinavir/ritonavir* (Kaletra®, Lab. Abbott) inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP2D6. *In vivo* induce su propio metabolismo e induce la glucuronidación.

Antirretrovirales en fases avanzadas de investigación

- *Atazanavir* (BMS-232632, Reyataz®, Lab. Bristol-Myers Squibb) es un IP que se elimina mayoritariamente por metabolismo hepático. Es sustrato e inhibidor moderado del CYP3A4. Puede combinarse con rifabutina manteniendo la dosis de 400 mg c/24h de atazanavir y reduciendo rifabutina a 150 mg c/24h o menos. No existe información disponible sobre su asociación a rifampicina.
- *Fosamprenavir* (908, GW433908, Lab. Vertex/Glaxo). Es un profármaco de amprenavir.
- *T-20* (enfuvirtide, Fuzeon®, Lab. Roche) es el primer antirretroviral que actúa como inhibidor de la fusión. Los estudios preclínicos han mostrado un bajo poder de interacción. Un estudio en pacientes infectados por VIH ha demostrado que T-20 no interacciona significativamente con rifampicina.
- *Tipranavir* (PNU-140690, TPV, de Lab. Boehringer) es un nuevo IP de estructura no peptídica. Se metaboliza en el hígado a través del CYP3A4 y es sustrato de la glucoproteína-P. Sus concentraciones plasmáticas se incrementan de forma significativa en presencia de ritonavir, de modo que la combinación puede usarse para mejorar la farmacocinética. A diferencia del resto de inhibidores de la proteasa, tipranavir actúa como inductor del CYP3A4 y de la glucuronidación y autoinduce su propio metabolismo. Cuando se utilice tipranavir conjuntamente con otros fármacos metabolizados a través del CYP3A4 o bien que actúen como inductores o inhibidores de esta isoenzima, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas, eficacia y seguridad de ambos fármacos.

Tuberculostáticos

Las rifamicinas son las que más riesgo de interacción presentan, no sólo con antirretrovirales sino también con otros muchos fármacos por su capacidad de aumentar el metabolismo. Las rifamicinas son inductores de diferentes isoenzimas del citocromo P-450 en diferente grado (rifampicina > rifabutina) y también pueden aumentar la glucuronidación. La rifabutina se metaboliza en el CYP3A4, por lo que

los antirretrovirales que lo inhiben pueden aumentar sus niveles plasmáticos y su toxicidad. En cambio, rifampicina no se metaboliza en el citocromo P-450, por lo que sus concentraciones no suelen verse afectadas. Debe tenerse en cuenta que el efecto inductor metabólico de rifampicina puede manifestarse entre los 5 y los 12 días después de su inicio y tarda lo mismo en desaparecer tras su suspensión.

Información disponible en la actualidad sobre interacciones entre antirretrovirales y tuberculostáticos

Rifampicina-IP

Rifampicina reduce un 35% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de ritonavir, un 81% la de amprenavir, un 89% la de indinavir, un 82% la de nelfinavir, un 80% la de saquinavir y un 75% la de lopinavir. Por ello, la asociación entre rifampicina e inhibidores de la proteasa está contraindicada en la mayoría de los casos por riesgo de ineficacia.

Ritonavir puede asociarse con rifampicina sin que se requiera ajuste de dosis cuando se utiliza a dosis plenas. También puede asociarse con rifampicina la combinación de SQV/RTV 400/400 mg c/12h. Datos iniciales indican que en pacientes *naïve* al TARV puede utilizarse la combinación SQV/RTV 1600/200 mg c/24h con una adecuada eficacia antirretroviral y curación de la tuberculosis. Existe poca información sobre el posible uso de rifampicina en combinación con otros IP potenciados con RTV. Rifampicina redujo más de un 80% el AUC de IDV y de RTV administrados en dosis única (800/100 mg) y redujo un 75% el AUC de lopinavir tras la administración de Kaletra® en dosis múltiples. Se han evaluado en voluntarios sanos otras dosis de la combinación de LPV/RTV: 800/200 mg c/12h ó 400/400 mg. Con la última los niveles plasmáticos fueron adecuados y menos variables, pero la toxicidad fue importante. Con LPV/RTV 800/200 mg c/12h la variabilidad interindividual fue mayor así como la probabilidad de niveles subterapéuticos. Se requieren más estudios.

Rifampicina-Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Cuando efavirenz se combina con rifampicina, se recomienda aumentar la dosis de EFV a 800 mg c/24h, ya que así se compensan las reducciones en el AUC de EFV, que pueden ser especialmente importantes en pacientes de mayor peso.

Existe una experiencia limitada con el uso de nevirapina y rifampicina. En un estudio en 10 pacientes

con tuberculosis en que ambos fármacos se administraban a las dosis habituales, rifampicina redujo el AUC de NVP un 31% (el AUC de rifampicina no se alteró). Las implicaciones clínicas de esta reducción en los niveles están por establecer, si bien la experiencia disponible es favorable al uso de esta combinación. Los autores sugieren que no es necesario aumentar la dosis de NVP ya que el valor más bajo de la C_{min} era 40 veces mayor a la IC_{50} para la cepa salvaje de VIH en todos los pacientes. Sin embargo, recientes datos del estudio francés ANRS 088, en el que se incluyeron 541 pacientes (la mayoría naive a no nucleósidos, 130 de los cuales iniciaron un nuevo régimen incluyendo NVP), indican que (aún en ausencia de rifampicina) alrededor de la mitad de los pacientes tratados con NVP presentaban niveles subterapéuticos (la mediana de concentraciones plasmáticas de NVP fue de 4500 ng/mL, entre 50 y 29000, considerándose adecuadas conc >4000 ng/mL). Estos datos inducen una cierta preocupación ante el uso de nevirapina a las dosis habituales junto con rifampicina en pacientes pretratados, ya que sería aún más difícil que se alcanzaran niveles adecuados en presencia de rifampicina.

Rifabutina-IP

Rifabutina es una alternativa cuando rifampicina no puede ser utilizada, ya que su efecto inductor es menor. Sin embargo (y a diferencia de rifampicina), deberemos tener en cuenta que los IP reducen su metabolismo y es necesario ajustar la dosis. Al asociar rifabutina con amprenavir, nelfinavir e indinavir se recomienda aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas, mientras que amprenavir no requiere ajuste de dosis. Para nelfinavir, pueden mantenerse 1250 mg c/12h. Se ha sugerido que saquinavir en cápsulas blandas podría asociarse a rifabutina sin modificar dosis. Algunos expertos creen prudente aumentar la dosis de SQV a 1600 mg c/8h en estos casos, sin embargo, se desconoce su repercusión sobre la tolerancia. En todos estos casos, la dosis de rifabutina debe reducirse a 150 mg al día, excepto con saquinavir en cápsulas blandas, con el que no se requiere ajuste de dosis de rifabutina (saquinavir en cápsulas duras está contraindicado). Cuando rifabutina se asocia a RTV (sólo o en combinación con otros IP, incluyendo Kaletra®), la dosis de rifabutina debe reducirse a 150 mg dos ó tres días por semana.

En las terapias intermitentes con rifabutina, si se asocia a un inhibidor de la proteasa distinto de RTV pueden utilizarse 300 mg 2 o 3 veces por semana. En el caso de RTV debe mantenerse la dosis reducida de 150 mg 2 o 3 veces por semana.

Rifabutina-Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Efavirenz reduce un 35% el área bajo la curva de rifabutina por lo que se recomienda aumentar la dosis de rifabutina a 450-600 mg al día, mientras que rifabutina no altera las concentraciones de efavirenz. Nevirapina puede asociarse a rifabutina de forma segura sin que se requiera ningún ajuste de dosis.

Bibliografía recomendada

- Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, Gerald M, Stoltz R, O'Mara E. Pharmacokinetic (PK) effect of rifabutin (RIF) on atazanavir (ATV) with and without ritonavir (RTV) in healthy subjects [abstract nº 445]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24-28, 2002.
- Baldwin JR, Borin MT, Ferry JJ et al: Pharmacokinetic (PK) interaction between the HIV protease inhibitors tipranavir and ritonavir (abstract 657). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA, September 26-29, 1999:23.
- Bertz R, Hsu A, Lam W, Williams L, Renz C, Karol M, et al. Pharmacokinetic interactions between lopinavir/ritonavir (ABT-378r) and other non-HIV drugs [abstract nº P291]. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, 22-26 October 2000.
- Boyd M, Ruxrungtham K, Zhang X, Bellibas E, Buss EN, et al. Enfuvirtide: Investigations on the Drug Interaction Potential in HIV-infected Patients [abstract 541]. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 10-14 February 2003.
- Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-30.
- Grupo de Estudio Taller de 1999 de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000;115:749-57.
- La Porte CJL., Colbers EPH, Bertz R., Koopmans PP., Hekster YA, Burger DM. Pharmacokinetics (PK) of Two Adjusted Dose Regimens of Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) in Combination with Rifampin (RIF) in Healthy Volunteers. [Abst A-1821]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002.
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcon-Gonzalez A, Gomez-Mateos J, Leon-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokin* 2002;41:681-90.
- McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics (PK)

of tipranavir (TPV) and ritonavir (RTV) and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5) [abstract n° 434]. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Seattle, WA, February 24-28, 2002.

Peytavin G, Meynard JL, Lamotte C, Vray M, Matheron S, Morand-Joubert L, et al. Impact of Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) Plasma Concentrations on Virological Response to Antiretroviral Therapy in HIV-1 Infected NNRTIs naïve-Patients (Pts) enrolled in ANRS 088 trial. [abstract n° 4.1]. *4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Cannes, France, 27-29 March 2003.

Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.

Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *JAIDS* 2001;28:450-3.

E Ribera, C Azuaje, F Montero, A Soriano, R M Lopez, L Pou, et al. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment [abstract n° ThPeB7280]. *XIV International AIDS Conference*. Barcelona, July 7-12, 2002.

Tuset M, Miró JM, Codina C, Martínez M, Del Cacho E, Ribas J. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la Tuberculosis. *Enf Emerg* 2000;2:28-44.

Yew W. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Safety* 2002;25:111-33.

Hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antirretroviral y antituberculoso

Antonio Antela

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

E-mail: aantela@terra.es

Introducción

En los pacientes con infección VIH existen muchas causas posibles de alteración hepática. El uso de fármacos con potencial hepatotóxico, como los tuberculostáticos, la aparición de infecciones oportunistas, neoplasias, sepsis o malnutrición, el consumo de alcohol y drogas, pueden combinarse para producir alteraciones analíticas o clínicas. No obstante, la causa más frecuente sigue siendo la coinfección por virus de la hepatitis, especialmente

por VHC, y la presencia de hepatotoxicidad por el tratamiento antirretroviral.

En una pequeña serie de 125 pacientes VIH sin tratamiento, hasta el 88% presentaban elevación de la AST y el 57% eran VHC positivos¹. Sobre estas alteraciones basales inciden las alteraciones que puede producir el tratamiento antirretroviral, a través de diferentes mecanismos. En un estudio retrospectivo que recogía 10.611 pacientes incluidos en 21 estudios de los ACTG², los autores encuentran una tasa de hepatotoxicidad severa (definida como incremento de 5 veces sobre el límite superior de la normalidad) del 9%, oscilando entre 12% para monoterapia con análogos ó triple terapia con IP y 9% para triple terapia sin IP. En todos los grupos de pacientes, la tasa de discontinuación osciló entre el 22 y el 33% de los afectados, es decir, en el contexto de ensayos clínicos y por tanto de selección de los mejores pacientes, con control de exclusión de aquellos con grado 3-4, abandonaron los estudios alrededor del 5% del total por alteración de las enzimas hepáticas. Como salvedad, hay que mencionar que la tasa de mortalidad atribuible a toxicidad hepática fue del 2,5% globalmente.

Esta relación entre todas las clases o familias de antirretrovirales y la incidencia de toxicidad hepática ha sido corroborada por otros estudios. Lana et al encuentran citolisis severa en 9% de 222 pacientes bajo tratamiento antirretroviral, relacionado con coinfección por VHC y abuso de alcohol pero sin diferencias en la incidencia con el uso de IP (10%) o no análogos (9%). Igualmente, Dorrucchi, con datos de 2002 pacientes de la cohorte italiana ICONA, no encuentra diferencias en el tiempo a discontinuación por toxicidad, ni siquiera considerando toxicidades específicas, entre los IP y los no análogos de nucleósidos³.

En definitiva, la hepatotoxicidad es una causa frecuente de discontinuación del tratamiento antirretroviral (TARV), al afectar a una población con alteración de las enzimas hepáticas en muchos casos, condicionando una limitación del uso de fármacos.

Hepatotoxicidad de los inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleósidos

En el caso de los análogos de nucleósidos (AN), la hepatotoxicidad se relaciona directamente con la toxicidad mitocondrial.

Estructuralmente, los AN son similares a las bases de nucleótidos que sirven como piezas para construir

la cadena de ADN. La efectividad farmacológica de los AN se basa en su interferencia relativamente selectiva de la replicación de ADN vírico, al sustituir a las bases de nucleótidos en la cadena en crecimiento, sin que afecten la replicación del ADN celular del paciente. La toxicidad ocurre cuando se inhiben no sólo las ADN-polimerasas víricas sino también las celulares del paciente, y en este caso la diana subcelular suele ser la gamma-polimerasa del ADN mitocondrial en determinados tejidos, entre ellos el hepático⁴.

Centrándonos en las manifestaciones hepáticas, la toxicidad mitocondrial se expresa como esteatosis que puede ser grave cuando se asocia a acidosis láctica. Las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con acidosis láctica son inespecíficas e incluyen síntomas gastrointestinales con elevación leve de las enzimas hepáticas. La esteatosis hepática se produce por acúmulo de triglicéridos en el núcleo de los hepatocitos. Dichos triglicéridos resultan de la alteración de la beta-oxidación de los ácidos grasos como consecuencia de la inhibición de la DNA polimerasa gamma. Este cuadro de esteatosis hepática puede darse sin asociación con acidosis láctica.

Dado que los análogos de nucleósidos son la base común a la mayoría de las estrategias de tratamiento antirretroviral, en caso de hepatotoxicidad subclínica (ej. esteatosis hepática sin manifestaciones clínicas) no estará indicada su retirada, y en todo caso se considerará la conveniencia de sustituir por fármacos con menor potencial hepatotóxico. En pacientes con toxicidad sintomática, especialmente en el contexto de hepatopatía asociada a acidosis láctica, se deberían usar tratamientos sin análogos de nucleósidos o con fármacos de menor potencial tóxico como abacavir, 3TC y/o tenofovir.

Lo más importante en cuanto al manejo es un diagnóstico precoz. El cuadro clínico de toxicidad mitocondrial es fácilmente identificable, si se conoce, y la suspensión de los fármacos responsables suele llevar a la reversión de los síntomas. Se ha comunicado, además, un efecto beneficioso del tratamiento con riboflavina y de L-carnitina.

Hepatotoxicidad de los inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de nucleósidos

La incidencia de toxicidad hepática severa descrita durante el tratamiento con no análogos oscila entre el 1% y el 20% al año de tratamiento. Este amplísimo margen se debe a la enorme disparidad en cuan-

to a la definición de criterios para la valoración de toxicidad hepática.

En un estudio prospectivo de 610 pacientes, con casi la mitad VHC positivos (46%), Martínez *et al.*⁵ describen una incidencia de toxicidad hepática severa de 13 por 100 pacientes-año, definida como un aumento de 3 veces de los valores de AST/ALT sobre los valores basales. En una estimación por Kaplan-Meier, el riesgo de hepatotoxicidad sería de 4, 10 y 20% a los 3, 6 y 12 meses respectivamente, pero llamativamente sólo 2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por esta razón y el 1% tuvieron clínica de hepatitis, reversible con la retirada de la medicación.

Dos mecanismos se han propuesto como causa de hepatotoxicidad en pacientes que reciben no análogos de nucleósidos. El primero sería debido a reacción alérgica al fármaco, y por tanto no sería dosis dependiente, aparecería de forma precoz al administrar el fármaco y estaría acompañado en muchas ocasiones de síntomas sistémicos y eosinofilia. El ejemplo de este tipo de reacciones sería el rash por sulfamidas. Cuadros de este tipo, en sus formas más severas como el síndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), o la aparición de Síndrome de Stevens-Johnson han sido descritos de forma ocasional con el uso de nevirapina. Distintos estudios con más de 2000 pacientes han encontrado una incidencia de SJS no superior al 0,3%.

El segundo mecanismo sería debido a daño directo sobre el hígado y por tanto no diferente al de otros fármacos, sería dosis-dependiente y aparecería durante el tratamiento prolongado, incluso de forma acumulada. Datos recientes, que relacionan los niveles de fármaco de nevirapina con la incidencia de hepatotoxicidad, o el incremento en el tiempo de la incidencia, apoyan este mecanismo. Sin embargo, el comprender el mecanismo no nos aclara si todo podría resolverse con ajuste de la dosificación, o porqué la mayoría de los pacientes precisan otros factores junto al fármaco para desarrollar hepatotoxicidad.

Entre los factores que se asocian a una mayor tasa de hepatotoxicidad figuran la coinfección por VHB y VHC, el sexo femenino, una cifra superior de linfocitos CD4+ y un mayor tiempo de tratamiento.

Hepatotoxicidad de los inhibidores de la proteasa

La toxicidad hepática durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) es conocida y relati-

vamente frecuente. Aparece en un 1-30% de los pacientes tratados con este grupo de fármacos y se manifiesta como elevaciones de transaminasas grado 3 o 4, o bien como un cuadro de hepatitis aguda.

Se ha descrito toxicidad hepática asociada a todos los fármacos de esta familia, aunque no todos los IPs tienen el mismo potencial hepatotóxico (Tabla 1). Ritonavir, a dosis plena de tratamiento antirretroviral (600 mg cada 12 horas), es significativamente más hepatotóxico que el resto de IPs, incrementándose dicha hepatotoxicidad en pacientes coinfectados por VHC o VHB, con abuso de alcohol o con tratamiento concomitante con d4T.

| Régimen antirretroviral | Riesgo de hepatotoxicidad |
|-------------------------|---------------------------|
| Ritonavir como único IP | 4,8 |
| Ritonavir + Saquinavir | 5,6 |
| Saquinavir | 1 |
| Indinavir | 1,2 |
| Nelfinavir | 1 |

Tabla 1.
Riesgo relativo de hepatotoxicidad con distintos IPs

La hepatotoxicidad asociada a IPs puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. Cuando aparece en las primeras semanas, coincidiendo con la mejoría inmunológica y el control de la viremia VIH, la toxicidad hepática puede deberse a un fenómeno de hepatitis por reconstitución inmune más que a un efecto tóxico directo del fármaco, si el paciente está coinfectado por VHC o VHB. Cuando aparece hepatotoxicidad con IPs no necesariamente significa que el paciente no pueda volver a tomar IPs: se han descrito casos en los que el cuadro de toxicidad hepática se ha resuelto sin interrumpir el tratamiento con IP y casos en los que se ha reintroducido el tratamiento con IP sin recaída de la hepatotoxicidad.

Hepatotoxicidad de los tuberculostáticos

En pacientes con infección por VIH, que están recibiendo tratamiento antirretroviral, el tratamiento tuberculostático añade su potencial hepatotóxico al de los fármacos antirretrovirales, debiéndose además hacer ajustes de dosis cuando se utilizan determinados inhibidores de la proteasa.

Bibliografía

1. Wnuk AM. Liver Damage in HIV-Infected Patients. *Med Sci Monit* 2001;7:729-36.

2. Reisler RB, et al. Risk of Grade IV Events and Death in HIV Patients Co-infected with Hepatitis B and/or Hepatitis C Receiving HAART. Abstract 657-M.
3. Dorrucchi M, et al. Time to Discontinuation of the First Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen: a Comparison Between Protease Inhibitor- and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimens. *AIDS* 2001;15:13.
4. Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases. *Science* 1994; 256: 628-32.
5. Martínez E, et al. Hepatotoxicity in HIV-1 -Infected Patients Receiving Nevirapine-Containing Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.

New insights in TB treatment: Fixed-Dose-Combinations of Sandoz antituberculosis products

Angela Bartacek

Laboratorios Sandoz-Grupo Novartis.

E-mail: angela.bartacek@gx.novartis.com

Tuberculosis remains one of the largest health problems in the world and the emergence of multidrug-resistance poses a major challenge to control of the disease worldwide.

Drug resistant and multidrug resistant tuberculosis is a man-made problem and did not exist before chemotherapeutic drugs were introduced. All resistance occurring at a higher rate than mutational resistance results from selection by failed drug treatment with inappropriate treatment regimes, poor compliance or irregular drug supply.

WHO, the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), the American Thoracic Society and the Centres for Disease Control recommend the use of fixed-dose combination (FDC) formulations of the essential antituberculosis drugs to ensure adequate treatment of patients and the recommended strengths of FDC tablets has been included into the WHO Model List of Essential Drugs.

Fixed dose combination treatments offer several advantages compared to single drugs:

- Prevention of monotherapy and drug resistance.
- Simplification of prescription and administration.
- Improvement of doctor/patient compliance.
- Improvement of drug stock management, shipping and distribution.

- Reduced risk of misuse of rifampicin for conditions other than tuberculosis.

Results obtained for 2 and 3-drug FDC formulations in clinical trials have served as evidence for the usefulness of FDC preparations in terms of efficacy and acceptability.

Moreover, several trials testing efficacy of 4-FDC formulations are on the way and first results have been reported.

References

- American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
- Borchardt *et al.* *Eur Respir J* 1995;8:1076-83.
- WHO/CDS/CPC/TB/99.267
- WHO/TB97.220
- Blomberg *et al.* *Bulletin of the WHO* 2001;79:61-8.

28 de octubre

Mesa 4

Estudios para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) en Estados Unidos (EEUU)

Kenneth G. Castro, Elsa M. Villarino

Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Atlanta, Georgia, EEUU
E-mail: kgc1@cdc.gov

El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) es el segundo componente prioritario de la estrategia para el control, prevención y eliminación eventual de la tuberculosis en Estados Unidos (EEUU). El primer componente consiste en la identificación y tratamiento curativo de toda persona con tuberculosis activa¹.

Las recomendaciones existentes para la pauta de TITL están basadas en evidencia proveniente de estudios estableciendo la eficacia de dicho tratamiento^{2,3}. Un estudio multicéntrico reciente documentó la eficacia de un régimen acortado para TITL en personas coinfectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Dos meses de tratamiento con rifampicina y pirazinamida mostró una eficacia equivalente a 12 meses de tratamiento con isoniazida⁴. Desafortunadamente, posteriormente se notificaron casos de hepatitis severa y muertes en personas que recibieron dos meses de tratamiento con rifampicina y pirazinamida para TITL⁵. Por lo tanto, las recomendaciones actualizadas para el TITL desfavorecen el uso de rifampicina y pirazinamida (Tabla 1).

| Fármaco(s) | Intervalo y duración de Tratamiento | Calificación* de evidencia en personas VIH (-) | Calificación* de evidencia en personas VIH (+) |
|----------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Isoniazida | Diaria x 9 meses | A (II) | A (II) |
| | Dos veces en semana x 9 meses | B (II) | B (II) |
| Isoniazida | Diaria x 6 meses | B (I) | C (I) |
| | Dos veces en semana x 6 meses | B (II) | C (I) |
| Rifampicina | Diaria x 4 meses | B (II) | B (III) |
| Rifampicina y Pirazinamida | Diaria x 2 meses | D (II) | D (II) |
| | Dos veces en semana x 2 meses | D (III) | D (III) |

*Calificación basada en dos componentes, la fuerza y la calidad de la evidencia. Fuerza se define como: A. Evidencia contundente de eficacia y el beneficio ambas apoyan ésta recomendación. Debe ofrecerse rutinariamente; B. Evidencia moderada (o contundente) de eficacia, pero el beneficio clínico conocido es limitado. Puede ofrecerse generalmente; C. Evidencia de eficacia es insuficiente para apoyar una recomendación a favor o en contra de su uso, o la eficacia no sobrepasa los efectos adversos. Su uso es opcional, cuando alternativas A y B no pueden implementarse; D. Se carece de evidencia de eficacia, o los efectos adversos sugieren contra su utilización. Generalmente no debe ofrecerse; E. Existe evidencia documentando ausencia de eficacia o de efectos adversos para recomendar en contra de su utilización. Nunca debe ofrecerse. Calidad se define como: I. Evidencia proveniente de un estudio (o mas) debidamente randomizado y controlado; II. Evidencia proveniente de al menos un ensayo clínico no randomizado, de estudio de cohorte, o de estudios caso-control (preferiblemente de más de un centro de investigación), o de múltiples estudios en tiempo-serie; III. Evidencia proveniente de la opinión de expertos en la materia, basadas en experiencia clínica, o de estudios descriptivos, o de reportes de comités de expertos.

Tabla 1. Recomendaciones actualizadas para el tratamiento de infección tuberculosa latente (TITL) en adultos (Modificada y traducida de la referencia No. 5, página 736)

La búsqueda de tratamientos eficaces alternos contra la tuberculosis ha resultado en la evaluación de la rifapentina, un derivado de las rifamicinas que se destaca por su acción prolongada. Esta propiedad farmacológica permite el uso de la rifapentina en esquemas altamente intermitentes. Ensayos clínicos randomizados han evidenciado la eficacia de rifapentina e isoniazida para el tratamiento de personas con tuberculosis activa sin infección VIH, en esquema de tratamiento consistiendo de sólo una dosis semanal durante la fase de continuación⁶. Consecuentemente, las recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en EEUU publicadas en el 2003 incluyen la alternativa de utilizar isoniazida y rifapentina en una sola dosis semanal durante la segunda fase de tratamiento⁷.

Estos datos han dado origen a mucho interés en la comunidad científica y han servido para justificar el diseño de un ensayo clínico randomizado para evaluar la eficacia comparativa de sólo una dosis semanal de isoniazida y rifapentina versus isoniazida diaria para el TITL. Dicho estudio ha sido diseñado, aprobado, e implementado en el consorcio multicéntrico para estudios clínicos de tuberculosis (TBTC, por sus siglas en inglés). El diseño del estudio propone demostrar equivalencia entre los dos esquemas de tratamiento. La equivalencia se define como una tasa de TB activa entre 0,75 y 2,25 casos por 100 personas por año, o una diferencia relativa de ~ 50% de la tasa en el brazo control. La muestra necesaria calculada busca reclutar 3872 pacientes en cada brazo del estudio. Hasta la fecha > 2100 pacientes han sido reclutados (1050 en cada brazo). La primera evaluación formal, dictada por el protocolo de estudio y conducida por el comité de seguridad (*Data Safety Monitoring Board*) se realizó el 9 de Mayo del 2003 y concluyó que el estudio puede proceder de acuerdo al diseño original. Recientemente el TBTC recibió autorización y recursos para añadir centros internacionales a través de colaboraciones con entidades de EEUU. Estos nuevos centros tienen una distribución geográfica variada que incluye: Río de Janeiro, Brasil; Barcelona, España; Kampala, Uganda; y Durban, Sudáfrica. De estos centros, solamente Río de Janeiro y Barcelona han sido aprobados para comenzar la participación inmediata en ensayos clínicos de TITL. Aunado a la participación futura de éstos dos centros en estudios de tratamiento, se espera que la colaboración beneficie los esfuerzos locales. A la misma vez, el esfuerzo del consorcio multinacional TBTC ayudará de manera sustancial a los avances necesarios para el control global de la tuberculosis.

En conclusión, el TITL es un componente importante de la estrategia para prevenir y eliminar la tuberculosis en los EEUU, ya que logra prevenir la progresión de ésta enfermedad en el reservorio fundamen-

tal de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, los esquemas con eficacia documentada requieren tratamiento prolongado de personas asintomáticas diagnosticadas con ITL y con alto riesgo de progresión. Aunque eficaz en el TITL, el esquema de rifampicina y pirazinamida conlleva un alto riesgo de hepatitis y muertes, lo cual no justifica su uso rutinario. La acción prolongada de rifapentina y su eficacia en la segunda fase del tratamiento contra la tuberculosis en personas sin VIH respaldan el estudio de ésta en esquemas altamente intermitentes para el TITL. Los nuevos ensayos multicéntricos incluirán personas con ITL reclutados en clínicas, centros de salud, y hospitales de Barcelona, asegurando así que los hallazgos sean de relevancia para recomendaciones futuras en éstas poblaciones de España.

Bibliografía

1. CDC. Essential Components of a Tuberculosis Prevention and Control Program (ACET). *MMWR* 1995; 44(RR-11):1-16.
2. CDC, American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S47.
3. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International J Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3:847-50.
4. Gordin FM, Chaisson RE, Matts JP, et al. An international randomized trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-1 infected persons. *JAMA* 2000;283:1445-50.
5. CDC. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *MMWR* 2003;52:735-9.
6. Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;360:528-34.
7. CDC. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003;52(RR-11):1-77.

Estudio de contactos en Galicia*

Daniel Díaz Cabanela

Jefe de Sección de la UTB. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario J. Canalejo. A Coruña.
E-mail: ddcabanela@hotmail.com

Introducción

Galicia tiene 2.800.000 habitantes, la densidad de población es alta: 95 h. por Km². En el eje costero Coruña-Santiago-Vigo, viven 2.000.000 de personas.

La población ha envejecido a expensas de un crecimiento vegetativo negativo que se suaviza con la aportación de inmigrantes y sus hijos, de todas formas menos numerosos que en otras zonas.

El 50-60 % de la población habita en el entorno de una de las 7 ciudades de tipo medio y el resto en algún núcleo urbano menor y multitud de pequeños asentamientos rurales.

Existen 7 Áreas Sanitarias que se corresponden con las 4 capitales de provincia más Santiago, Vigo y Ferrol. La red de comunicaciones es aceptable y prácticamente no existe población a más de una hora, por carretera, de un centro médico de atención especializada.

Desde 1996 está operativo el Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose (PGTB), estructurado en torno a 7 unidades especializadas (UTB), integradas en el Sistema Público de Salud (SERGAS), y ubicadas en los Hospitales de referencia de cada una de las 7 Áreas Sanitarias.

El PGTB parte de un objetivo general:

- Reducir el número de casos en un 10% de promedio anual al sexto año de su implantación. Reducir la tasa de mortalidad por tuberculosis de un 2,8%, que era la estimada al inicio, a menos de 0,5%.

El PGTB Jerarquiza por prioridades los Objetivos específicos:

1. Conseguir la curación de al menos el 90% de los casos conocidos.
2. Conseguir una cobertura diagnóstica de al menos el 70% de la incidencia estimada.
3. Estudios de al menos el 70% de los contactos íntimos de los casos infecciosos.
4. Conseguir la cumplimentación documentada de al menos el 60% de las quimioprofilaxis instauradas.

La jerarquía de estos objetivos es tajante: Si no se curan los enfermos conocidos no hay que esforzarse

en detectar a otros. Si no se diagnostican los sintomáticos no hay que buscar entre los asintomáticos.

Las tasas de tuberculosis registradas por el PGTB en 1996 eran las más altas publicadas en España y de las más altas de Europa: incidencia de TB 71,5 x 10⁵, TB respiratoria 43,4 x 10⁵, TB bacilífera 23,5 x 10⁵.

Desde entonces la TB ha declinado en promedio anual cercano al 8%.

En el año 2001 estas tasas fueron respectivamente: TB 49,44 x 10⁵ (1.351 casos), respiratoria 30,52 x 10⁵ (834 casos), bacilífera 15,52 x 10⁵ (424 casos).

Alrededor del 90% de los casos son formas iniciales y menos del 10% están asociados a SIDA. Son escasos los casos en inmigrantes seguramente.

La Tasa de cumplimiento de tratamiento de la enfermedad fue en el primer año fue del 89,9, mejorando en los siguientes y situándose en torno al 95%.

Material y método

En este contexto desde el inicio del programa se realizó una intensa búsqueda activa de enfermos e infectados entre los contactos de los enfermos diagnosticados.

Con la Declaración Ampliada obligatoria de casos (DA) que debe realizar el médico que diagnostica, se cumplimenta un censo nominal de convivientes y contactos próximos y se identifica los ámbitos de trabajo, docentes o sociales en los que se desenvuelve el paciente.

Cuando hay un colectivo, en el que el médico considera que se deben realizar estudios de contactos, existe un algoritmo de comunicación urgente a la UTB, Responsables Sanitarios, Centros implicados y personas afectadas, esto permite realizar una rápida evaluación de los riesgos potenciales que implica para el colectivo la presencia de un enfermo de tuberculosis en su seno.

El estudio de contactos próximos a menudo se comienza en el momento diagnóstico y lo puede realizar el médico que diagnostica, los centros de atención primaria o la propia UTB. El médico que se hace responsable del estudio debe realizar la declaración nominal de sus resultados, la indicación o no de tratamiento, incidencias y situación al final del mismo.

*Fuente para los datos Estudio de Contactos (EC) Galicia 2001: Registro Galego de Tuberculose. Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

Los estudios de colectivos los realiza la UTB y se basan en los consensos aceptados: Estudio epidemiológico. Graduación de los riesgos por círculos concéntricos. Comunicación a los afectados. Realización de Mantoux y evaluación de riesgos individuales. Evaluación clínica con Radiografía de tórax de los Mantoux > 4 mm. Indicación del tratamiento que proceda. En el caso de tratamiento de infección latente mayoritariamente se utiliza Isoniacida durante seis meses.

Los factores de riesgo que valoramos son también los consensuados: bacteriología del caso índice, tiempos y frecuencia de coincidencia en ámbito cerrado, como factores generales y como individuales: Procedencia, edad, antecedentes relacionados con tuberculosis y hábitos de riesgo, situaciones o enfermedades que pueden deprimir la inmunidad celular o facilitar el contagio o la evolución de infección a enfermedad.

Resultados

Ilustraremos nuestro método con la descripción de dos brotes de tuberculosis que afectaron a diversos colectivos y con los datos de estudios de contacto, en el ámbito de la UTB de A Coruña y de la totalidad de Galicia procedentes del Registro Galego de Tuberculose.

Brote de tuberculosis en ámbitos familiar, social y escolar

Caso Índice: estudiante de 19 años diagnosticado de tuberculosis pulmonar bacilífera después de 7 meses sintomático:

Estudio de contactos:

Primer círculo: 3 convivientes, 5 amistades con contacto diario, 36 compañeros de aula. Segundo círculo: 35 compañeros de curso. 31 miembros de agrupaciones culturales que frecuenta el caso índice. Tercer Círculo: 390 compañeros de otros cursos y 20 Profesores.

Edades de alumnos entre 13 y 19 años. Medianas de edad de los profesores 39 años y de las Agrupaciones culturales 33 años.

Resultados: familia: Infectados 100%, 1 enfermo. Amistades: infectados 80%, 1 enfermo. Compañeros de aula: infectados 86%, 7 enfermos. Cursos próximos: infectados 56%, 6 enfermos. Agrupaciones: infectados 46%, 1 enfermo. Profesores 47%, 0 enfermos. Otros cursos: infectados 13%, 0 enfermos.

Brote en una guardería infantil

La fuente fue un cuidador que, debido a su tos persistente, voluntariamente había dejado de asistir a su trabajo tres meses antes de que se detectaran los primeros casos en dos niñas.

La guardería acoge a niños de 0 a 4 años distribuidos en dos grupos: Grupo A: 21 niños de 1 a 4 años con contacto diario con el enfermo y Grupo B: 19 niños menores de 1 año (6 a 11 meses) con contacto ocasional. El personal lo componen 13 mujeres con media de edad de 45,6 años (20 a 60). Realizan prácticas en el centro 10 estudiantes de puericultura con media de edad de 20 años (17 a 24).

El resultado de Mantoux entre los adultos fue similar al esperado para esos grupos de edad. Ninguno estaba enfermo. Se indicó QP a una estudiante.

En el grupo de niños con menos contacto solamente uno estaba infectado pero también enfermo. En el grupo A, 12 de los 21 niños resultaron Mantoux positivo, 8 de ellos estaban enfermos.

Brotos como este generan ansiedad entre familiares e incluso tienen trascendencia mediática, por lo que más que nunca es necesaria una gran agilidad para enfrentarlos esto solo es posible si se dispone de un dispositivo de vigilancia y control prediseñado y exige una excelente coordinación con otros servicios como Radiología, Pediatría, Oficina de prensa, y Asistencia Primaria.

El fechado de las actuaciones fue: 24 de marzo: Se diagnostican de tuberculosis dos niñas de 3 y 4 años que asisten a la misma guardería. 25 de marzo: Encuesta epidemiológica: Ningún adulto sintomático. Pruebas de tuberculina a todo el colectivo. Se obtiene la referencia de un cuidador "tosedor" que no asiste al trabajo desde diciembre. El 1 de abril se localiza al cuidador, que es diagnosticado de enfermedad pulmonar cavitada, lo identificamos como la primera fuente de infección. El 8 de abril concluye el estudio, se han detectado ocho casos secundarios.

EC de bacilíferos de la UTB de A Coruña

En la UTB de A Coruña en 1997-98 a partir de 135 Enfermos BK+ se detectaron 22 (4,3%) casos secundarios entre los 514 convivientes estudiados, el Mantoux fue positivo en el 70%. 45 de estos enfermos generaron 4.185 estudios de contactos en colectivos. Solamente estaban infectados el 26%, pero se detectaron 37 nuevos enfermos (0.9%).

EC niños de 0 a 14 años realizados en 1997. Se estudiaron los contactos de 56 niños de este grupo

de edad. Convivientes estudiados 200, infectados 72 (36%), enfermos 18 (9%). Se estudiaron colectivos escolares en 18 de los 56 casos: contactos estudiados 620, infectados 84 (13,5%), enfermos 1 (0,15%).

Estudios de contactos. Galicia Año 2001 (Tabla 1)

En 2001 el total de contactos censado fue de 12.094. Consta que completaron el estudio 11.385: Convivientes 1810 infectados 1054 (58,2%) Enfermos: 56 (3,1%) no convivientes 9179 infectados 3521 (38%) Enfermos 33 (0,4%). No consta grado de convivencia en 396 que aportaron 2 enfermos.

Se realizó EC de al menos 319 (75,23%) de los 424 casos bacilíferos, con los siguientes resultados: no infectados: 3.896, infectados no enfermos: 2.404 (37,8%) y enfermos: 62 (0,86%).

Galicia 2001 EC niños de 0 a 4 años: 38 niños de este grupo de edad. Convivientes 61, infectados 30 (50%), enfermos 5 (8%). Contactos no convivientes 232, infectados 30 (13%) y enfermos 0.

Estos estudios de contactos concluyeron con la indicación de tratamiento de infección a 1904 pacientes. Solamente se consiguió registrar la cumplimentación de 1004 tratamientos de la infección tuberculosa latente, el 53% realizaron una cumplimentación correcta, 114 formalizaron el tratamiento incorrectamente, consta el abandono voluntario de 157, perdimos a 607 y solamente fue necesario suspender el tratamiento por toxicidad a 22 (2,2%) de los 1004 con buen cumplimiento.

Comentarios y discusión

Tanto en el colectivo escolar y agrupación cultural como en la guardería infantil, el retraso diagnóstico

fue determinante de la extensión del brote. Constatamos la asociación entre grados de convivencia y riesgo de infección-enfermedad. La aplicación de este conocimiento mejora la eficiencia de estudios de contactos.

Otro factor que predice alta incidencia de enfermos e infectados es la convivencia con niños enfermos independientemente del estatus bacteriológico del caso índice.

La fuente de la enfermedad en niños menores de cuatro años generalmente se detecta en el entorno familiar más inmediato, Los brotes, como el que hemos visto, que ocasionalmente se detectan en guarderías casi siempre van ligados a cuidadores que han sufrido retraso en el diagnóstico de su enfermedad.

El porcentaje de infectados de los contactos de bacilíferos estudiados (37,8%) es inferior a los globales de infectados convivientes y no convivientes (58,2% y 38% respectivamente) Esta aparente contradicción es debida a que los contactos de no bacilíferos son en su mayoría convivientes del enfermo y en este grupo hay pocos estudios de colectivos. La mayoría de estos están relacionados con enfermos bacilíferos e incluyen a muchos jóvenes que aportan menores tasas de infección poblacional.

El riesgo de infección y enfermedad es mayor cuando se combinan ambas circunstancias: convivencia y caso índice bacilífero.

No encontramos diferencias significativas en cuanto al riesgo de infección dependiendo de la edad del contacto: Todos los grupos de presentan unas tasas de Mantoux positivo superiores en más 10-15 puntos de las previstas. Como es conocido hay mayor riesgo de evolución a enfermedad entre los infectados de 0 a 4 años (13 enfermos de 46 infectados) y de 5 a 14 años (16 enfermos de 140 infectados) (Tabla 1).

Tabla 1.
Diagnóstico por grupos de idade. Año 2001

| Idades | Non infectado | Infectado non enfermo | Enfermo | Non consta | Total | Mantoux + |
|--------------|---------------|-----------------------|-------------------|------------|---------------|-----------|
| 0 a 4 | 330 | 33 | 13 (3,2%) | 23 | 399 | 12% |
| 5 a 14 | 744 | 124 | 16 (1,7%) | 20 | 904 | 16% |
| 15 a 24 | 2.610 | 728 | 23 (0,6%) | 336 | 3.697 | 22% |
| 25 a 34 | 1.174 | 1.030 | 18 (0,8%) | 143 | 2.365 | 47% |
| 35 a 44 | 555 | 1.144 | 6 (0,3%) | 55 | 1.760 | 67% |
| 45 a 54 | 383 | 922 | 5 (0,4%) | 46 | 1.356 | 70% |
| 55 a 64 | 201 | 469 | 4 (0,6%) | 17 | 691 | 82% |
| > 64 | 164 | 383 | 6 (1%) | 23 | 576 | 70% |
| NC | 196 | 104 | | 46 | 346 | |
| Total | 6.357 | 4.937 | 91 (0,7 %) | 709 | 12.094 | |

Posiblemente la detección de 91 enfermos que previamente no habían solicitado ayuda médica justifique la eficacia operacional del estudio de contactos.

Desde luego no es discutible la rentabilidad del estudio de contactos convivientes con el diagnóstico de 56 enfermos entre los 1810 estudiados. No estamos en este momento en condiciones de afirmar que en este grupo se concentran gran parte de las indicaciones de tratamiento de la infección tuberculosa latente y que los convivientes con el enfermo son mejores cumplidores. Si esto fuese así la eficiencia de los estudios no ofrecería dudas.

Si tenemos en cuenta que en el conjunto de los EC han resultado Mantoux positivo 4937 personas y solamente se han indicado QP a 1904, podríamos concluir que nuestros estudios en colectivos son excesivos. Posiblemente nuestras prioridades sean alcanzar un mejor cumplimiento de la quimioprofilaxis y seleccionar mejor los colectivos con verdadero riesgo.

Conclusiones

Los EC siguen siendo un buen método de prevención de tuberculosis al diagnosticar casos asintomáticos de forma precoz.

El retraso en el diagnóstico unido a estrecha convivencia de los casos suele ser la causa de extensión de los brotes.

El registro de la cumplimentación del tratamiento de la infección tuberculosa latente muestra cifras de alrededor del 50% que podrían indicar fallos en la cumplimentación de la misma.

Los efectos secundarios del tratamiento de la infección tuberculosa latente que se aprecia en los contactos registrados es escasa y en pocas ocasiones es motivo para suspender el tratamiento.

Bibliografía recomendada

Programa Galego de Prevención e tratamento da Tuberculose. Documentos técnicos de Saúde Pública. Xunta de Galicia. A-13 1995.

UITB Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:151-56.

Cohn DL, O'Brien RJ. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection *MMWR* June 09, 2000 / 49(RR06);1-54

Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the

United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 2000;55:9.

Fuimaono A, Vince J. Screening contacts of children with tuberculosis: an important and worthwhile part of case management. *PNG Med J* 1997;Jun;40(2):69-73.

Estudio de contactos de pacientes tuberculosos en Lleida

Pere Godoy, T. Puig, M. Falguera, M. Alsedà, J. Torres, A. Artigues, P. Bach

Sección de Epidemiología.

Generalitat de Catalunya. Lleida.

E-mail: godoy@slle.scs.es

Introducción y objetivo

El estudio de contactos de pacientes tuberculosos constituye una de las prioridades de los programas de control de la tuberculosis. El estudio de contactos es útil para detectar personas infectadas y nuevos casos de tuberculosis¹. El objetivo del trabajo es presentar el rendimiento del estudio de contactos y determinar factores asociados a los casos de tuberculosis sin estudio de contactos en la provincia de Lleida, en el período 1992-2001.

Métodos

Se estudiaron de forma prospectiva los casos incidentes de tuberculosis de la provincia de Lleida del período 1992-2001 y el resultado del estudio de sus contactos. Las variables para este estudio fueron edad, sexo, municipio de residencia, coinfección por el VIH, uso de drogas por vía parenteral (UDVP), confirmación clínica y microbiológica (baciloscopia positiva; baciloscopia negativa y cultivo positivo; y baciloscopia y cultivo negativo). El estudio de contactos se realizó según las recomendaciones publicadas en nuestro país¹.

Para cada caso se realizó una encuesta epidemiológica en la que además de las variables anteriores se recogió el número de contactos convivientes y no convivientes estudiados y el resultado del estudio (contacto no infectado, infectado o enfermo).

Se calcularon las tasas de incidencia de tuberculosis por 100.000 personas-año. También se calculó el número total de contactos, su media y desviación estándar (DE) por cada caso de tuberculosis.

El rendimiento se determinó mediante el cálculo de la prevalencia de la infección y los nuevos casos detectados entre los contactos convivientes y no convivientes.

La asociación de la variable dependiente, caso de tuberculosis sin estudio de contactos, con el resto de variables independientes se estudió con la odds ratio ajustada (ORa) mediante un modelo de regresión logística no condicional y sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados

En el período del estudio se detectaron 1190 casos de tuberculosis. La tasa de incidencia por 100.000 hab disminuyó desde 38,8 para el año 1992 a 19,2 para el año 2001. Se estudiaron 6128 contactos, lo que representó una media de 5,1 contacto (DE=11,1) por cada caso de tuberculosis. La media de contactos convivientes fue de 3,0 (DE=5,5) y la de no convivientes de 2,1 (DE=9,2).

Se conoció el resultado del estudio en el 90,1% de los contactos (5520/6128). El 64,3% (3548/5520) fueron contactos convivientes y el resto no convivientes. Se detectó una prevalencia de la infección del 37,2% (2053/5305) pero esta prevalencia fue muy superior en los contactos convivientes (45,4%) en comparación a los no convivientes (23,0%). Esta prevalencia también fue superior en los contactos de casos con baciloscopia positiva (37,8%) en comparación a los contactos de aquellos con sólo el cultivo positivo (35,9%) o con microbiología negativa (33,5%). Se detectaron un total de 82 enfermos lo que representó un 1,5% de los contactos estudiados (82/5520). La proporción de enfermos detectados también fue superior en los convivientes (1,8%) respecto a los no convivientes (0,9%) (Tabla 1).

El porcentaje de casos con estudio de contactos fue del 62%. Los casos sin estudio de contactos se asociaron positivamente con la edad superior a los 64 años (ORa=1,7; IC 95% 1,0-2,9); la infección por el VIH (ORa=4,7; IC 95% 2,8-7,7); y el consumo

excesivo de alcohol (ORa=1,6; IC 95% 1,2-2,3); y negativamente con la localización pulmonar (ORa=0,5; IC 95% 0,4-0,7) y la baciloscopia positiva (ORa=0,7; IC 95% 0,5-0,9).

Conclusiones

Los resultados se consideran óptimos en los contactos convivientes. Sin embargo, debido a que se trata de un estudio poblacional, el rendimiento del estudio de contactos en cuanto a la prevalencia de la infección (37,2%) y los casos de tuberculosis detectados (1,5%) se sitúa en la banda baja respecto otros estudios publicados²⁻⁵.

Aunque la media de contactos estudiados por cada caso de tuberculosis se considera elevada, el porcentaje de casos de tuberculosis con estudio de contactos en la provincia de Lleida (62,0%) todavía puede incrementarse, especialmente en el grupo de edad de mayores de 64 años, y grupos de riesgo sociosanitario (coinfectados por el VIH y consumidores excesivos de alcohol). Nuevas estrategias para pensar a los contactos, como la entrevista domiciliar a los enfermos y una mejor detección de los contactos no convivientes a estudiar, podría mejorar estos resultados.

Bibliografía

1. Grupo de estudio contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:151-6.
2. Vidal R, Miravittles M, Caylà JA, Torrella M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio en 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1997;108:361-5.
3. Del Castillo Otero D, Peñafiel Colás M, Álvarez Gutierrez F, Soto Campos JG, Calderón Osuna E, Toral Marín J,

Tabla 1.
Prevalencia de la infección tuberculosa y casos de tuberculosis detectados en función de la bacteriología de las secreciones respiratorias del caso índice y del tipo de relación entre éste y el contacto

| Variables | Número de contactos N | Infección en los contactos N (%) | Casos de tuberculosis detectados en contactos N (%) |
|----------------|--------------------------|-------------------------------------|--|
| Relación | | | |
| Conviviente | 3548 | 1611 (45,4) | 64 (1,8) |
| No conviviente | 1925 | 442 (23,0) | 18 (0,9) |
| Bacteriología | | | |
| Desconocida | 802 | 319 (39,8) | 19 (2,4) |
| Bacilífero | 3105 | 1174 (37,8) | 46 (1,5) |
| Sólo cultivo + | 801 | 288 (35,9) | 8 (1,0) |
| Negativa | 812 | 272 (33,5) | 9 (1,1) |
| Total | 5520 | 2053 (37,2) | 82 (1,5) |

Sánchez Gómez J. Investigation of tuberculosis contacts in a nonhospital pneumology practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:790-5.

4. Solsona J, Caylà JA, Bedia M, Mata C, Claveria J y grupo de trabajo para el estudio de contactos de Ciutat Vella, Barcelona. Eficacia diagnóstica del estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un distrito urbano de alta prevalencia. *Rev Clin Esp* 2000;412-19.
5. Alsedà M, Godoy P. Estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un área semiurbana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:281-6.

Pautas cortas de tratamiento de la infección tuberculosa latente. Resultados finales

Paquita Sánchez

Agència de Salut Pública de Barcelona.
Hospital del Mar.
E-mail: psanchez@imsb.bcn.es

La tuberculosis en España es un importante problema de salud pública cuyo control, especialmente en las grandes ciudades, se ha visto complicado por la influencia de dos factores epidemiológicos principales:

1. La epidemia VIH-Sida, que ha incidido con especial dureza en usuarios de drogas inyectadas (UDIs).
2. El aumento creciente de los casos de tuberculosis importada.

Desde el año 2000 se observa un freno en el declive de las tasas de incidencia de tuberculosis y de Sida y una persistencia de la tuberculosis como enfermedad oportunista más frecuente asociada a la infección por el VIH. Si asumimos que la mayoría de personas que desarrollan una tuberculosis activa lo hacen por reactivación endógena, las tasas observadas indicarían que, probablemente, existe un elevado número de portadores de infección tuberculosa latente (ITL) en los dos grupos de riesgo mencionados: los infectados por el VIH y los inmigrantes recientes, especialmente aquellos en situación socioeconómica más precaria.

La ITL puede ser tratada eficazmente con una pauta combinada de rifampicina y pirazinamida durante dos meses (2RZ) en co-infectados por el VIH (Gordin, *et al.*)¹, pero la elevada toxicidad de esta combinación en personas no infectadas por el VIH (MMRW, Jasmer, *et al.*)^{2,3} y el significativo número de abandonos en estudios publicados con posterioridad al de Gordin⁴,

tanto en infectados como en no infectados por el VIH⁵, ha conducido a los Centres for Disease Control and Prevention y a la American Thoracic Society que incluyeron la pauta 2RZ en sus guías terapéuticas del año 2000, a desaconsejarla en la actualidad⁶.

En el momento en que los CDC alertaron de la toxicidad hepática, eventualmente mortal, asociada al uso de 2RZ, la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona estaba coordinando dos ensayos clínicos comparativos, abiertos y aleatorizados de 2RZ vs. 6 o 9 meses de isoniacida (6-9H), uno en contactos de pacientes bacilíferos y otro en UDIs, coinfectados por *M. tuberculosis* y VIH. En el estudio de contactos el tratamiento fue autoadministrado, mientras que en el de coinfectados fue directamente observado. Atendiendo a la alerta farmacológica y a uno de los *endpoints* planteado en los protocolos de ambos ensayos, que era la necesidad de retirar el tratamiento por toxicidad grave de cualquier causa, se realizaron sendos análisis internos para evaluar la seguridad y la tolerancia de la pauta 2RZ en los pacientes incluidos en ambos estudios.

Entre los dos estudios se incluyeron 601 pacientes, 352 eran contactos de bacilíferos y 249 coinfectados por el VIH, 281 recibieron 2RZ (153 contactos y 128 coinfectados) y 320 recibieron 6 o 9H (199 contactos recibieron 6H y 121 coinfectados recibieron 9H). El 71% de los contactos incluidos en la rama 2RZ y el 73% de los incluidos en la rama 6H acabaron el tratamiento ($p=0,73$); mientras que, en el estudio de coinfectados, acabaron el tratamiento el 89% de los incluidos en 2RZ y 71% de los incluidos en 9H ($p=0,03$). Dos terceras partes de los abandonos en el estudio de coinfectados se produjeron a partir del segundo mes. Respecto a la hepatotoxicidad, en el estudio de contactos, el 11% de los tratados con 2RZ tuvieron que suspender el tratamiento por criterios clínicos y/o bioquímicos de toxicidad hepática, frente al 3% de los tratados con 6H ($p=0,006$); mientras que en el estudio de coinfectados, la toxicidad hepática obligó a suspender el tratamiento en el 5,5% de los que recibieron 2RZ y en el 2,5% de los que recibieron 9H ($p=0,6$). No se registró ningún grado de toxicidad hepática en menores de 20 años.

La pauta de tratamiento de la ITL con 2RZ favorece la adherencia en los UDIs coinfectados con VIH y *M. tuberculosis* atendiendo a que, en este grupo, el hecho de que el tratamiento fuera directamente observado no impidió el abandono del 30% de los incluidos en 9H. Respecto a la toxicidad hepática, 2RZ ha demostrado ser más tóxica en ambos estudios, con una diferencia estadísticamente significati-

va entre los contactos de pacientes bacilíferos, por lo que su indicación como tratamiento de la ITL debe limitarse a aquellos casos en que no esté indicado el uso de isoniazida (resistencias) y siempre que el control clínico y analítico del paciente pueda ser realizado de forma muy estrecha.

Bibliografía

1. Gordin FM, Chaisson RE, Matts JP, *et al.* Rifampin and pyrazinamide vs. isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.
2. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide treatment for latent tuberculosis infection. 2002;Nov8;51(44):998-9.
3. Jasmer RM, Bernardo J, Daley CL, *et al.* Short course rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:A524
4. Geiter L. *Tolerability of short-course regimens-need title.* 2000: Johns Hopkins University School of Public Health.
5. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Treatment of Tuberculosis. 2003;June20;52(RR11);1-77.
6. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003;Aug8;52(31):735-9.

Alternativas a la tuberculina

José Domínguez

Servei de Microbiologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
E-mail: jadoming@ns.hugtin.scs.es

La tuberculosis (TB) continúa siendo causa de una elevada morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Un factor esencial en el control de la expansión de esta enfermedad radica en la capacidad de diagnosticar la infección en sus primeras fases. Sin embargo, como es bien conocido, las técnicas actualmente disponibles son insuficientes.

Para poder controlar realmente la TB sería necesario identificar y tratar a los individuos infectados antes de que progresen hacia la enfermedad y se conviertan en fuente de contagio. Evaluar si un paciente ha estado expuesto a *M.tuberculosis* en función de si sus células T están sensibilizadas frente a deter-

minados antígenos específicos representa una alternativa diagnóstica. Este sería el principio en que se basa la tuberculina. La tuberculina o *purified protein derivated* (PPD) ha sido utilizada durante los últimos 50 años como herramienta de ayuda en el diagnóstico de la TB.

El principal inconveniente de la tuberculina radica en que la mayoría de proteínas presente en el PPD no son específicas de *M. tuberculosis* sino que las comparten otras micobacterias. Esto provoca una disminución en la especificidad de la prueba, ya que individuos sensibilizados por exposición previa a otras micobacterias o vacunados con BCG (cepas atenuadas de *Mycobacterium bovis*) también responden inmunológicamente al PPD.

Dado que *M.tuberculosis* es un patógeno intracelular que se multiplica en los macrófagos, es evidente que el principal mecanismo de defensa del organismo humano depende de las células T. Esto sugiere que un método de inmunodiagnóstico para la identificar infección tuberculosa puede estar basado en la respuesta específica de las células T. La respuesta de hipersensibilidad retardada, como la que se da en el test tuberculínico, se ha visto que depende de la producción de ciertas citocinas, incluyendo el interferón gamma (IFN- γ), en el sitio de inoculación de la tuberculina. Basado en estas observaciones, un método *in vitro* que permita cuantificar la respuesta inmune celular puede ser una alternativa a la tuberculina en el diagnóstico de la TB.

Recientemente, han sido utilizados diferentes antígenos para la detección *in vitro* de la liberación de IFN- γ por linfocitos sensibilizados por antígenos micobacterianos. La tecnología consiste en una estimulación *in vitro* de los linfocitos con estos antígenos, seguido de una detección del IFN- γ producido mediante técnica de EIA. El éxito de esta tecnología depende fundamentalmente de los antígenos que se empleen en la estimulación.

Las técnicas basadas en el PPD como antígeno estimulante no permiten distinguir entre individuos vacunados con la BCG y pacientes infectados con *M. tuberculosis*. Sin embargo, aquellas técnicas que utilizan *Early secretory antigen target-6* (ESAT-6) y *Culture Filtrate Protein 10* CFP-10, que son antígenos ausentes en la vacuna BCG y en otras micobacterias, parecen tener una mayor capacidad de resolución en la detección de infectados por *M. tuberculosis*. La utilización de estos nuevos antígenos han supuesto una mejora sustancial en los resultados obtenidos por esta metodología a pesar de que numerosos individuos con exposición frecuente a micobacterias ambientales ofrecen resultados positivos.

Recientemente se ha descrito la existencia de una nueva población celular en el sistema inmunológico que reconoce específicamente antígenos lipídicos y glicolipídicos. En estudios preliminares se ha detectado la producción de IFN-g tras la estimulación con este tipo de antígenos en individuos PPD positivos. En cambio no se detectó respuesta en individuos PPD negativos y población vacunada.

La utilización de esta tecnología presenta ventajas respecto a la tuberculina: se evita la subjetividad en la interpretación de los resultados, la determinación puede repetirse inmediatamente si es necesario, la obtención de los resultados es rápida, se elimina la visita de lectura, se evita la pérdida de individuos que no acuden a la lectura, es de fácil estandarización y aplicación en el laboratorio, no atenta contra la privacidad del paciente y permite la inclusión de controles en todas las series para detectar respuestas por micobacterias ambientales o vacunados con BCG.

En resumen, la detección de la infección tuberculosa mediante la tuberculina es imperfecta, por lo tanto se están realizando esfuerzos para la estandarización de técnicas *in vitro* basadas en la respuesta inmunológica del huésped frente al patógeno. Las técnicas actualmente disponibles se muestran como una alternativa a la tuberculina. Sin duda, las investigaciones han de ir encaminadas a identificar nuevos antígenos específicos de *M. tuberculosis* para desarrollar técnicas *in vitro* aún más eficaces. Estas técnicas deben discriminar los individuos sensibilizados por *M. tuberculosis* de los vacunados por BCG,

los expuestos a otras micobacterias, y por supuesto, de cualquier potencial nueva vacuna contra la TB. En un futuro próximo quizás dispongamos de una técnica de laboratorio que sustituya al PPD en el control de la TB.

Bibliografía recomendada

- Arend S, van Meijgaarden K, de Boer K, Cerdá de Palou E, van Soolingen D, Ottenhoff T, van Dissel J. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and Culture Filtrate Protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M.kansasii*. *J Infect Dis* 2002;186:1797-807.
- Brock I, Munk M, Kok-Jensen A, Andersen P. Performance of whole blood IFN-g test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:462-7.
- Lalvani A, Pathan A, McShane H, Wilkinson R, Latif M, Conlon C, Pasvol G, Hill A. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-8.
- Mazurek G, LoBue P, Daley C, Bernardo J, Lardizabal A, Bishai W, Iademarco M and Rothel J. Comparison of a whole-blood interferon g assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001;286:1740-7.
- Mazurek G and Villarino M. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 2003; 52(RR02):15-8.

28 de octubre

Mesa 5

Los/as agentes de salud comunitaria y su papel en el control de la TBC con poblaciones inmigrantes

Jesús E. Ospina

Licenciado en Educación Social
Agencia de Salud Pública de Barcelona.
E-mail: alekos0@hotmail.com

La siguiente es la definición elaborada por el equipo de Salud Comunitaria de UMTIVI-ACSAR del S.A.P. de Drassanes: "El/la agente comunitario/a de salud es un/una profesional, miembro de la comunidad con la que se trabaja, que se integra dentro del equipo de salud y que tiene como objetivo convertirse en puente entre los servicios de atención e información sanitaria y dicha comunidad, con el objetivo de que mejoren la circulación de la información, las iniciativas y recursos entre ambas partes, así como para promover y dinamizar acciones de promoción de la salud realizadas desde cada una de las partes o de forma conjunta".

La figura de agente comunitario/a de salud es un modelo que responde a expectativas de orden general cuando se trabaja con comunidades inmigrantes, este modelo permite responder de forma global a requerimientos específicos de la población en cuestión y no restringe su perfil de actuación a poblaciones diana concretas desde el punto de vista del hecho migratorio. También puede desarrollar tareas de gran efectividad en colectivos que presenten dificultades específicas para el acceso al sistema sanitario (tercera edad, jóvenes, toxicómanos, trabajadoras/es del sexo...). Es un modelo que resulta ser altamente adaptable ya que su actuación no sólo está restringida a ámbitos geográficos y poblacionales de exclusivo carácter migratorio, lo que elimina de hecho la discriminación positiva y permite trabajar y promover acciones de carácter global desde y para

el sistema sanitario y la comunidad o comunidades mismas.

El o la agente comunitario/a de salud, aunque puede llegar a tener similitudes con el o la traductor/a y el o la Mediador/a, tiene una serie de características que de acuerdo a su perfil, a su campo de actuación, a su forma de trabajar y a las tareas que pretende llevar a cabo dentro de diferentes ejes, le diferencian sustancialmente de estos modelos, y sobre todo porque a diferencia de las figuras de la traducción y la mediación (modelos reactivos ya que reaccionan de forma concreta en una situación específica), su dinámica es esencialmente activa porque continúa desarrollando actividades tanto dentro del sistema sanitario como en los ámbitos externos de las comunidades para las que trabaja, de allí que y desde nuestra perspectiva este modelo se corresponda con el de un/a mediador/a sociosanitario/a con formación específica en el ámbito de la salud.

Intervenir con las comunidades y los centros de salud implica la realización de una serie de actividades en tres ejes básicos que se resumen de acuerdo al ámbito de actuación en la Tabla 1.

El modelo es perfectamente adaptable a las necesidades de ámbito, temática y marco geográfico de actuación; de allí que en relación al control de la tuberculosis en una ciudad de importante volumen demográfico como Barcelona, los ejes continúen teniendo validez práctica y en función de los objetivos buscados se implementen protocolos de actuación con la población diana implicada. Es así que los/as agentes de salud comunitaria desarrollan una serie de tareas en el control de la tuberculosis, tareas que se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Seguimiento de los casos índices. Contacto directo con el usuario, confirmación de los datos proporcionados por éste y la encuesta de control o expediente médico proporcionado; acompaña-

| Eje socio-cultural | Eje sanitario | Eje comunitario |
|---|--|---|
| - Traducción/interpretación. | - Explicación de resultados, tratamientos y prescripciones. | - Aumentar los canales de información con las comunidades. |
| - Mediación cultural, ámbito individual y colectivo. | - Acercar al paciente recursos de los servicios locales y de la propia comunidad. | - Dar soporte y dinamizar iniciativas comunitarias. |
| - Formación del personal sanitario. | - Explicar el proceso diagnóstico y administrativo de los servicios de salud. | - Favorecer el contacto entre las diferentes redes. |
| - Análisis de estructura, procesos, programas y materiales. | - Promover acciones de información sanitaria y desarrollo de habilidades. | - Detectar, movilizar y coordinar recursos. |
| - Acciones de información social, laboral y legal-administrativo y de recursos. | - Difundir los recursos socio-sanitarios disponibles y sus formas de funcionamiento. | - Incluir la salud en las agendas de las organizaciones. |
| | - Detectar particularidades de cada comunidad. | - Facilitar la participación de las comunidades en el debate de necesidades, políticas y estrategias. |
| | - Facilitar el acceso de las comunidades a recursos y medidas de prevención. | |

Tabla 1.
Agentes comunitarios de salud

miento; mediación socio-sanitaria que implica más que una simple traducción, la interpretación y un marco real de comunicación entre las partes; contención de barreras psico-sociales que incrementen la precariedad y por ende los grados de vulnerabilidad; soporte y refuerzo externo a la adherencia de los tratamientos y a los controles médicos.

2. Revisión de los casos con cada colegiado/a responsable y detección de inconvenientes.
3. Seguimiento de los contactos. Detección en los diferentes entornos (familiar, laboral, lúdico), acompañamiento y vigilancia externa de la realización de pruebas, quimioprofilaxis o tratamiento. Asesoramiento individual y sensibilización sobre la tuberculosis.
4. Sesiones educativas de grupo con las comunidades inmigrantes en relación a la tuberculosis (causas, tratamientos, transmisión, cuidados, importancia de las pruebas...). Estas sesiones tienen como finalidad básica reforzar la prevención y proporcionar herramientas informativas y reflexivas, orientadas a promover cambios en los patrones de comportamiento de la población diurna.
5. Y finalmente cuando la persona o las personas involucradas en el ECC están ilocalizables, se busca información respectiva dentro de la comunidad correspondiente y en función de los ámbitos cotidianos de dinamización y construcción social (barrios y parques claves, locutorios, ámbito laboral, áreas lúdicas de influencia...).

Aunque no es de considerar que el modelo de Agente de Salud Comunitaria sea la panacea y la única respuesta efectiva a temas de envergadura, si conside-

ramos que y de acuerdo a las experiencias desarrolladas en Barcelona en el campo de la Salud Comunitaria, este modelo contribuye de modo importante a gestionar mejor la diversidad desde el marco sanitario. Para el caso específico de las poblaciones inmigrantes consideramos que es importante, tal y como se ha argumentado con anterioridad, incorporar personas que puedan dar soporte a los equipos de salud no sólo en lo que atañe a lo estrictamente asistencial sino (y desde nuestra perspectiva es quizás lo más importante), en lo que corresponde al trabajo propiamente social con las comunidades en su propio hábitat cotidiano. Estamos hablando de prevención y ello sugiere que no olvidemos o desarticulemos la idea de todo aquello que está relacionado con patrones de comportamiento, con cambios de actitudes, con emociones, pero también con todos aquellos factores de contexto que generan dificultades e impiden que la persona decida de forma libre, autónoma y adecuada sobre su salud.

Bibliografía recomendada

- SEMFYC. Recomendaciones para la atención al paciente inmigrante en la consulta de atención primaria.
- Wellbourn, A. *Stepping Stones. A training package on HIV/AIDS, gender issues, communication and relationship skills*. Strategies for Hope, 1998
- Werner D, Bower B. *Aprendiendo a promover la salud*. Fundación Hesperian, 1984
- Duckett M. *Migrant's Right to Health*. ONUSIDA-OIM, 2001.
- Final Report. Equal opportunities in Public Health: a European Meeting on the vulnerability of socially disadvantaged groups in public Health. *NIGZ-European Project AIDS & Mobility*, 1996.

Características de los pacientes atendidos en Serveis Clínic

José Maldonado Díaz de Losada

Serveis Clínic. Barcelona

E-mail: serclinics@terra.es

Como todos sabemos, la tuberculosis es la enfermedad infecciosa más importante tanto en morbilidad como en mortalidad y que afecta principalmente a los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, los cuales son responsables del 95 % de la incidencia mundial de la enfermedad.

En los países desarrollados, la tuberculosis incide fundamentalmente en los llamados *grupos de riesgo*: alcohólicos, indigentes, marginados sociales, adictos a drogas, inmunodeprimidos, etc., y es precisamente en estas poblaciones donde se produce la mayoría de abandonos y cumplimiento irregular del tratamiento con el consiguiente riesgo de recaídas y aparición de resistencias.

En el año 1993 entró en funcionamiento *Serveis Clínic*, centro sociosanitario con 50 camas con el fin de supervisar el tratamiento en fase de internamiento principalmente en este tipo de pacientes.

Posteriormente se creó el *Equipo de ETODA* con la misma finalidad pero administrando y supervisando el tratamiento en el domicilio o en el lugar previamente pautado con el terapeuta.

Los criterios de ingreso en Serveis Clínic suelen ser:

- Riesgo de incumplimiento del tratamiento o tratamientos anteriores irregulares.
- Problemática social (marginación, inmigrantes, etc.).
- Necesidad de aislamiento respiratorio en la fase de contagio.

En la Tabla 1 vemos la incidencia de los diferentes *factores de riesgo* de los pacientes ingresados en S. Clínic en el periodo comprendido entre 1996 y 2002.

Tabla 1.
Total de pacientes
ingresados en el periodo
1996-2002: 657

| | Total | % |
|--------------------------------------|-------|----|
| Alcoholismo | 394 | 60 |
| Tabaquismo | 526 | 80 |
| Indigencia | 233 | 35 |
| SIDA | 285 | 43 |
| ADVP | 259 | 39 |
| Prostitución fem. | 46 | 70 |
| Problemas justicia | 233 | 35 |
| Homosexualidad | 22 | 33 |
| Inmigración | 138 | 21 |
| Resistencias y Multirresistencias | 133 | 20 |

El estudio más detallado de estos factores de riesgo a lo largo de este periodo nos permitirá valorar la tendencia seguida por los mismos y acercarnos al perfil actual de nuestros pacientes.

- En cuanto al *alcoholismo* llama la atención la importante caída del porcentaje de pacientes alcohólicos en los años 2000 y 2001 que atribuimos a la coincidencia con el aumento de ingresos de inmigrantes en ese periodo, principalmente pakistaníes, indúes y africanos (encierro iglesia del Pi) culturalmente menos consumidores de alcohol (religión mahometana).
- En relación al *hábito tabáquico* vemos que se mantiene sin variaciones significativas a lo largo de este periodo, siendo el factor de riesgo más frecuente y arraigado en nuestros pacientes.
- En el extremo contrario se encuentra *la indigencia*, con un descenso harto significativo. Prácticamente la mitad de los paciente ingresados en 1996 eran indigentes y actualmente sólo alcanzan un 15% del total, hecho que demuestra una actuación activa sobre este grupo social donde se acumula un porcentaje importante de tuberculosos.
- La *ADVP* y el *SIDA* siguen una evolución paralela, con un descenso progresivo a lo largo de los años que pasa de un 44% y 48% respectivamente en 1996 a un 26% y 29% en el año 2001, tal como cabía esperar, dado el descenso de la enfermedad en la población general. Por contrapartida, y coincidiendo con las opinión generalizada que prevé un aumento de su incidencia, en el año 2002 se apreció un aumento importante y significativo de su incidencia (37% y 42% respectivamente). ¿ Mal cumplimiento y resistencias a los retrovirales, incidencia de la inmigración?
- La *prostitución femenina* ha presentado un descenso considerable a lo largo de estos años (de un 14% a un 1%) probablemente debido a que actualmente la prostitución es ejercida en su mayor parte por inmigrantes ilegales con poco acceso al sistema sanitario.
- Así mismo ha disminuido considerablemente el número de pacientes con problemas relacionados con la *justicia*, pasando de un 49% en 1996 a un 15% en el 2002.
- La *homosexualidad* se mantiene sin modificaciones significativas salvo en los años 2000 y 2001.
- En cuanto a la *inmigración*, destaca el aumento espectacular del porcentaje de inmigrantes ingresados a partir principalmente del año 1998,

pasando de un 9% a un 38% en el año 2001 con un ligero descenso en el último año 2002.

- Por último en el capítulo de pacientes con *resistencias o múltirresistencias* la incidencia se ha mantenido con ligeras oscilaciones en valores comprendidos entre un 18% y un 21%.

Conclusión

- Se observa un descenso de pacientes con SIDA aunque con una tendencia al alza en el último año.
- Aumento importante de porcentaje de pacientes inmigrantes, con toda la problemática que lleva asociada, problemática motivo de un taller anterior.
- Porcentaje importante, alrededor de un 20% de pacientes portadores de *resistencias* y *múltirresistencias* lo que conlleva:

Mayor coste económico

Al no poder utilizar las pautas habituales de 6-9 meses nos vemos obligados a:

- *Tratamientos más largos* de 18-24 meses con aumento de las estancias hospitalarias.
- *Utilización de drogas de 2ª línea* que son más caras y en ocasiones difíciles de conseguir. Se han de administrar durante periodos más largos de tiempo, lo que aumenta el ya de por sí importante riesgo de aparición de efectos secundarios y problemas de toxicidad.
- *Necesidad de utilización de medicación coadyuvante*: Protectores gástricos, antieméticos, etc.
- *Mayor número de pruebas complementarias* (analíticas, radiografías etc.).

Problemas de logística

(planificación e infraestructura)

- Necesidad de *administrar la medicación en dos tomas* en turno de mañana y tarde (Cs-Pth-Ofi).

Bibliografía recomendada

- Caminero JA. Inmigración y Tuberculosis. *Enf Emerg* 2001; 3:(2).
- Maldonado, J. *Enfer. Emergentes* 2001;3(2).
- American Thoracic Society. Treatment of drug-resistant tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;94:125-7.
- Ausina V, Riutirt M, Vinado B, Manterola JM, Ruiz Manzano J, Rodrigo C, et al. Prospective study of drug-resistant

tuberculosis in a Spanish urban population including patients at risk for HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:105-10.

Arévalo M, Solera J, Cebrián D, Bartolome J, Robles P. Risk factors associated with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Castilla-La-Mancha (Spain). *Eur Respir J* 1996;9:274-8.

Tuberculosis en inmigrantes

Emili Letang

Hospital Mútua de Terrassa.

E-mail: eletang@terra.es

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, con una prevalencia de infección tuberculosa (IT) de 2 billones de personas en todo el mundo y una incidencia de 9 millones de casos anuales, siendo la causa de aproximadamente 30 millones de muertes al año. La distribución geográfica de la TB refleja de manera dramática las diferencias de los sistemas de salud entre los países de renta baja y los países industrializados, dándose más del 90% de los casos mundiales de TB en los países pobres. Así, mientras algunos países industrializados presentan incidencias anuales inferiores a 10/100000, muchos de los países de renta baja presenta incidencias anuales superiores a 100/100000 e incluso mayores de 300/100000¹. A la alta prevalencia en los países pobres contribuye decisivamente la precariedad de los sistemas sanitarios, la administración de tratamientos extemporáneos e incompletos y la falta de cumplimiento de los mismos, agravándose el problema por la mayor tasa de resistencias primarias y adquiridas observada en estos países.

En los países industrializados se ha experimentado una disminución progresiva de la incidencia de la TB desde el advenimiento del tratamiento antituberculoso hasta la década de los ochenta, en que se observó un resurgimiento de la mano del SIDA. La inmigración masiva y en aumento constante desde países donde la TB es altamente endémica ha contribuido de manera decisiva al aumento de la misma, mientras se ha ido estabilizando, con tendencia a decrecer, entre los nativos de la mayoría de países de renta elevada. De este modo, se viene definiendo en los últimos 20 años una doble curva en la incidencia de TB, la ascendente de los inmigrantes de países de baja renta y la descendente de los nativos. Así, el 68% de los casos de TB diagnosticados en Suiza en 2001 se dieron en población inmigrante, como ejemplo paradigmático de esta disparidad. Varios estudios reflejan esta realidad, en Europa y EEUU^{2,3}. Se

puede considerar por tanto a la TB como un marcador de los flujos migratorios actualmente en el mundo así como de las diferencias en las condiciones de vida en los países de acogida entre nativos e inmigrantes. Este hecho ha hecho adoptar medidas de cribaje en varios países europeos, así como en Canadá y EEUU en el momento de la entrada en el país, habiéndose mostrado como una medida eficaz de detección precoz de infección latente y de enfermedad tuberculosa. En España, se ha publicado recientemente el primer documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis importada⁴, en el que se subraya la importancia del problema y se recomienda específicamente la aplicación de estrategias similares, pero de momento no se han adoptado medidas oficiales de cribaje a la entrada de los inmigrantes en nuestro país. Anunciado con anterioridad el impacto de la inmigración sobre la epidemiología de la TB en países europeos con mayor tasa de inmigración que el nuestro, era de prever una evolución similar con el reciente aumento de la inmigración en España. Hasta hace poco el nuestro era el país con menor porcentaje de inmigración de Europa occidental, habiendo sido el SIDA el factor fundamental en el resurgimiento de la TB en los últimos veinte años. Es a partir de 2000, coincidiendo con un importante aumento de la inmigración desde países de baja renta, cuando se desvela este factor como decisivo en la epidemiología de la enfermedad. Hasta el momento existe poca bibliografía al respecto, pero claramente se apuntan las tendencias previamente observadas⁵. Así, el 32,5% de todos los casos de TB diagnosticados en Barcelona en 2002 fueron en población inmigrante, según datos del Programa de TB de la ciudad de Barcelona.

Marruecos es, con mucho, el principal país de procedencia entre los inmigrantes a nuestro país (21% de extranjeros residentes en España en 2001). Si tenemos en cuenta la alta incidencia (100-300 casos/100000 habitantes) y alta tasa de resistencia primaria a isoniazida en este país (8% según datos de la OMS), podremos entender la magnitud del reto que se nos plantea. Tal como se reporta en numerosos estudios, los inmigrantes de países pobres tienen mayor incidencia de presentaciones atípicas, extrapulmonares, así como mayor incidencia de resistencias primarias y adquiridas, reflejando la realidad en sus países de origen y definiendo un grupo de población con unas características determinadas que obligan, por tanto, a adoptar medidas específicas para su manejo.

Con la intención de analizar la realidad en nuestra área de influencia (Vallés Oriental, Barcelona,

250000 habitantes), recogimos todos los casos de tuberculosis diagnosticados en nuestro centro desde 1997, analizando las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas y comparando el grupo de población inmigrante respecto al de población nativa.

Como era de esperar, a la luz de los estudios previamente publicados, asistimos a un aumento progresivo de los casos diagnosticados en inmigrantes, decreciendo a su vez la incidencia en la población nativa (Figura 1). La proporción de casos diagnosticados entre inmigrantes pasó de un 2% en 1997 a un 47% en 2003. La edad media de los inmigrantes fue de 33 años, con un ligero predominio del sexo masculino, provenientes la mayoría de ellos de Marruecos, con dificultades idiomáticas en un tercio de ellos y con un status de ilegalidad en un 25%. Como característica peculiar de nuestra población extranjera, en contraste con otros estudios, la poca movilidad y la alta proporción de pacientes con domicilio estable contribuyeron a la buena adherencia al tratamiento observada, que fue del 90% aproximadamente, así como al buen seguimiento en consultas externas. El tiempo medio desde la llegada al país hasta el diagnóstico de la TB fue de 4 años, reforzando la hipótesis de la reactivación de infección latente en relación a las frecuentemente precarias condiciones de vida en el país de acogida. Un tercio

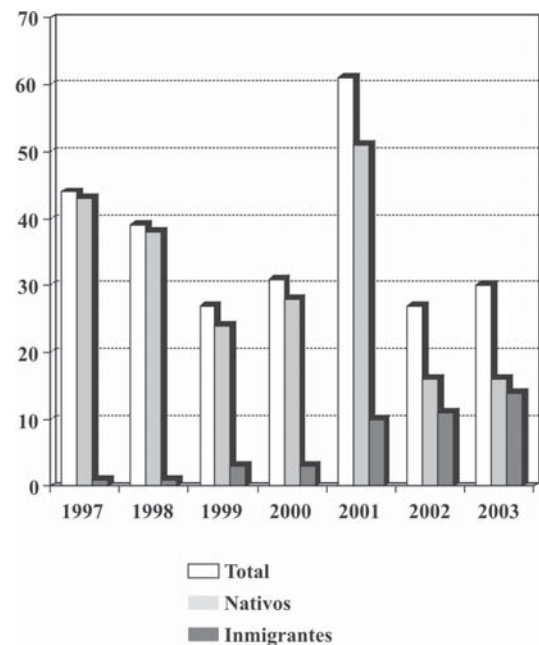


Figura 1. Casos anuales de tuberculosis en el Hospital Mutua de Terrassa

de los pacientes tuvieron presentaciones extrapulmonares y otro tercio, TB diseminada. Se observó un 12% de resistencia primaria a isoniazida.

En el análisis bivalente, la menor edad, la enfermedad diseminada, las manifestaciones extrapulmonares y la incidencia de resistencias fueron significativamente mayores entre los inmigrantes. No observamos diferencias significativas en relación al sexo, el tiempo de demora en el diagnóstico, la presentación radiológica, la tasa de curación ni en la aparición de efectos secundarios, si bien se observó una tendencia a la mayor hepatotoxicidad entre los inmigrantes, por motivos no bien aclarados. Tampoco observamos diferencias en cuanto a la tasa de coinfección por VIH. En el análisis multivariante, sólo la edad (OR 1.04), la enfermedad diseminada (OR 11) y la incidencia de resistencias (OR 10) fueron factores independientes que definieron al grupo de los inmigrantes.

Estos datos son concordantes con los estudios previamente publicados al respecto y nos sitúan en la tesitura del cambio de la epidemiología de la enfermedad tuberculosa en nuestra área y a los retos que esta nueva realidad plantea. La conclusión inmediata del estudio de esta problemática no puede ser otra que la implementación de programas específicos de actuación dirigidos con especial énfasis a la prevención y control de los casos importados. La caracterización epidemiológica de las poblaciones inmigrantes en cada área, la búsqueda activa de casos

de TB, mediante el cribaje y estudio de contactos, y la garantía de tratamiento de la enfermedad tuberculosa y de la infección latente deberían ser los pilares de todo programa de tuberculosis dirigido a la atención de población inmigrante⁴. El reto al que nos enfrentamos es importante y necesita de un esfuerzo global, de una atención multidisciplinar y de una implicación de las autoridades sanitarias si queremos revertir esta preocupante situación.

Bibliografía

1. WHO report 2001. Global Tuberculosis Control. Geneva: Communicable Diseases, World Health Organization, 2001.
2. Raviglione MC, *et al.* Secular trends of tuberculosis in Western Europe. *Bull World Health Organ* 1993;71: 297-306.
3. Centres for Disease Control and Prevention. Division of Tuberculosis Elimination. Cor Curriculum Epidemiology of TB in the United States. www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/corecurr/Chapter_3_Endnotes.htm, 24170, updated 3/13/03.
4. Documento de consenso sobre la prevención y el control de las tuberculosis importadas. Grupo de trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB).
5. Vallés X, *et al.* Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clín (Barc)* 2002;119:11-8.

28 de octubre

Mesa 6

Evaluación de programas de control de tuberculosis

Teresa Rodrigo

Servicio de Epidemiología. Agencia de Salud Pública de Barcelona. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona.
E-mail: angurodri@fer.es

Introducción

Históricamente la tuberculosis (TB) ha sido causa frecuente de enfermedad y muerte. La mejora de las condiciones socio-económicas que se produjeron con la industrialización y, sobre todo, el descubrimiento de los fármacos antituberculosos eficaces contra el bacilo de Koch hicieron que las tasas de morbilidad y mortalidad de la antigua "peste blanca" se redujeran de forma extraordinaria, sobre todo en países de renta elevada.

Sin embargo, a partir de la década de los ochenta y hasta los años noventa, se produce un resurgimiento que hace que los países industrializados no sólo no reduzcan sus tasas sino que éstas aumenten y que la TB sea, especialmente en países subdesarrollados, uno de los principales motivos de enfermar y fallecer. A causa de ello, 8,8 millones de personas la padecieron en el año 2000 y 3,5 millones murieron en este periodo por su causa.

Este renacer se ha achacado a la pobreza creciente, la inmigración procedente de países en vías de desarrollo con elevada endemia tuberculosa, el impacto en los adictos a drogas por vía parenteral, la influencia del virus de la inmunodeficiencia humana y al descuido y la disminución de los recursos de los programas de control de TB.

Como consecuencia de la nueva situación, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Unión Interna-

cional de Lucha contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) y los Centers for Disease Control (CDC), hacen sonar la alarma insistiendo en que la TB es una emergencia mundial y denuncian la insuficiencia de los programas de control y la urgente necesidad de crear nuevos programas y de aumentar la efectividad de los ya existentes haciendo hincapié en la evaluación de los mismos. En la misma línea, en España, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), y dentro de ella el área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR), y numerosos expertos en esta enfermedad del país han insistido, sin tregua alguna, en ambas sugerencias.

Ya en 1978 la OMS preparó, a demanda de los Estados Miembros, las directrices para la evaluación de los programas de salud en general, que fueron aprobadas en la 31 Asamblea Mundial de la Salud, y que se publicaron en 1981¹.

Con posterioridad la UICTER asegura que todo programa de lucha antituberculosa debe contar con un sistema de evaluación de las medidas aplicadas y del impacto de éstas sobre la situación epidemiológica de la TB y su evolución².

El CDC de Atlanta, en la misma línea, recomienda la evaluación de los programas de control para llevar a cabo las modificaciones necesarias que aumenten la efectividad de los mismos³.

Igualmente en España, tanto el grupo de trabajo que elaboró el Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España como los expertos que intervinieron en la realización del Documento de Consenso para los Programas de Prevención y Control de la Tuberculosis⁴.

Recientemente, los organismos internacionales encargados de dictar pautas para el control de la enfermedad tuberculosa, han seguido insistiendo en la necesidad de conocer la evolución de los distintos

indicadores que muestren la progresión del control de la TB⁵.

Metodología de la evaluación de los programas de salud

En el contexto de los procesos de gestión, la evaluación debe ser una operación a menudo dirigida esencialmente a mejorar las acciones para llevar a cabo las actividades sanitarias más pertinentes, más eficaces, más efectivas y más eficientes.

Hay tres formas de evaluar⁶:

- Pretest-Posttest: se obtienen los indicadores utilizados en la evaluación mediante una encuesta que vuelve a repetirse, utilizando los mismos indicadores, pasado un periodo determinado de tiempo y se comparan los resultados.
- Test de tendencias de Mantel-Haenzel: se observa la evolución de los indicadores a lo largo del periodo de tiempo evaluado, estudiando si hay variaciones significativas favorables o desfavorables.
- *Gold standard* (patrón de oro): los resultados de los indicadores del periodo estudiado se comparan con los mismos indicadores obtenidos por otro programa que sirve de referencia.

Los indicadores son las variables que ayudan a medir la efectividad y la eficiencia del programa y a la hora de elegirlos tenemos que tener en cuenta su grado de validez, de fiabilidad, de sensibilidad y de especificidad. La validez indica la calidad de ese indicador, o sea si mide lo que tiene que medir. Un indicador es fiable si, utilizado por distintas personas en momentos diferentes y otras circunstancias, da los mismos resultados. Es sensible si reacciona bien a las modificaciones de la situación o del fenómeno estudiado y es específico si no reacciona más que ante las modificaciones de lo que se estudia.

La evaluación puede ser de tres tipos⁷:

- Evaluación del proceso: que mide las actividades del programa, la calidad del mismo y a quien va dirigido.
- Evaluación del impacto: mide el efecto inmediato del programa (¿se alcanzan los objetivos?).
- Evaluación de los resultados: mide los efectos a largo plazo del programa (¿se alcanzan sus metas?).

Para valorar el impacto de un programa es requisito indispensable que dicho programa cuente con objetivos bien establecidos y que haya sido puesto en

marcha de forma que sus acciones hayan llegado ya a la población diana.

El efecto ideal de un programa es el que consigue una mejoría inmediata y esta mejoría se mantiene a lo largo del tiempo. Por ello debemos tener en cuenta cuando llevamos a cabo una evaluación en promoción de la salud que, como sugiere Laurence Green⁸, pueden presentarse cinco categorías de efectos erróneos:

- Efecto dormilón: los efectos sólo se aprecian si se miden en tiempo más a medio plazo.
- Efecto recaída: el efecto es inmediato pero dura poco y si se mide a medio o largo plazo no se apreciaría.
- Efecto detonante o gatillo: consigue un efecto antes pero de algo que, de todos modos, hubiese pasado más tarde aún sin la existencia del programa.
- Efecto histórico: muchas veces un factor o un comportamiento mejora gradualmente a lo largo del tiempo y no se debe al efecto del programa.
- Efecto de rebote: se produce cuando una interrupción temprana del programa hace que los problemas sean peores que antes de iniciar el mismo.

Existen dos métodos de evaluación⁹:

1. Prospectivo en el que el método de recogida y análisis de la información se lleva a cabo antes del comienzo del estudio.
2. Retrospectivo que proporciona una veraz idea de los resultados del programa en la práctica rutinaria, pero que implica la existencia de un buen sistema de recogida de datos.

Ambos sistemas pueden ser exhaustivos o de una muestra de la población afectada.

El método retrospectivo tiene la ventaja de que existe un suficiente retraso entre la fecha del final del tratamiento y la definitiva recogida y análisis de los datos, por lo que pueden controlarse las variaciones que durante ese periodo puedan tener lugar y cuyo desconocimiento modificaría el resultado. El método es fácil de emprender; sin embargo, tiene algunos perjuicios de cara a la evaluación como son: la incorrecta introducción de los datos del paciente en el registro, la influencia de los profesionales en las actividades para ser utilizadas en su promoción personal y la falta de calidad de los resultados proveídos por los laboratorios bacteriológicos.

La evaluación económica de un programa, es decir su eficiencia¹⁰, permite la toma de decisiones y el establecimiento de prioridades.

Una condición imprescindible para evaluar un programa es que éste sea evaluable; es decir, hay que hacer una valoración de la "evaluabilidad" del mismo. Ella comprueba si el programa cumple una serie de condiciones para ser evaluado pues si no es así, se corre el riesgo de diseñar una evaluación basándose en datos inapropiados.

La evaluabilidad debe cumplir las siguientes etapas:

- Identificar a los usuarios de la evaluación y descubrir que necesitan saber.
- Tener definido el programa.
- Especificar metas y efectos esperados.
- Garantizar que las actividades puedan llevarse a cabo.
- Alcanzar un acuerdo sobre las actividades y metas del programa que pueden medirse y probarse.
- Alcanzar un acuerdo sobre el grado de evaluación.
- Garantizar que el programa se ejecutará de acuerdo con las previsiones.

Recomendaciones

Es imprescindible evaluar los programas de control de tuberculosis para poder implantar nuevas actividades de control y/o modificar las ya existentes de cara a mejorar la efectividad y la eficiencia de los mismos.

La evaluación del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona¹¹ concluyó que para evaluar cuantitativamente cualquier programa de control de TB, se puede recomendar la utilización de dos grupos de indicadores: los indicadores epidemiológicos y los indicadores operacionales (Tabla 1).

La utilización de indicadores cuantitativos es la más recomendable porque son fáciles de obtener de los registros de los programas, tienen una excelente cobertura, pueden ser calculados de manera sencilla y son sensibles y de gran repetibilidad.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Santé. *L'evaluación des programmes de santé*. Genève: WHO, 1981.
2. *Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires. Guide de la Tuberculose*. Paris: Ed. Misereor (2ª edición), 1994.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Expanded Tuberculosis. Surveillance and Tuberculosis Morbidity; EEUU 1993. *MMWR* 1994;43(20):361-6.
4. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB); Area de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Documento de Consenso sobre la Prevención y el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:710-15.
5. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, Raviglione MC. European Framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherland Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002;19:765-75.
6. Prados M^aA, Marion J. *Conceptos básicos de evaluación del impacto de intervenciones y programas de salud. Tratado de Epidemiología Clínica*. Edit: Du Pont Pharma, 1995.
7. Penelope Hawe, Deirdre Degeling, Jane Hall. *Evaluación en Promoción de la Salud*. Barcelona: Masson SA, 1993.
8. Green LW. Evaluation and measurement: some dilemmas for health education. *Am J of Public Health* 1977;67:155-661.

Tabla 1.
Indicadores
recomendados en la
evaluación de los
programas de control
de tuberculosis*

| Indicadores de impacto epidemiológico (indicadores epidemiológicos) | Indicadores operacionales (indicadores de salud pública) |
|--|---|
| - Tasas de incidencia (global y de bacilíferos) y su declive. | - Tasas de cumplimiento de tratamiento (global y de bacilíferos). |
| - Casos de meningitis tuberculosa en niños de 0-4 años. | - Retraso diagnóstico en pacientes bacilíferos. |
| - Prevalencia de infección en población escolar de 6-7 años**. | - Porcentaje de pacientes de alto riesgo en TDO. |
| | - Tasa de cumplimiento de TDO. |
| | - Porcentaje de casos con contactos revisados. |

*En orden de prioridad; **Sólo si todos los objetivos están alcanzados; TDO = Terapia Directamente Observada.

9. Lee B Reichman, Earl S Hershfield. *Tuberculosis: A comprehensive international approach*. New York: Edit. Dekker, 1993.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Estandarización de algunos aspectos metodológicos de los análisis coste-efectividad y coste-utilidad en la evaluación de tecnologías y programas sanitarios*. Madrid, 1994.
11. Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM. Proposing indicators for evaluation of a tuberculosis control programme in large cities based on the experience of Barcelona. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:1-9.

Contribución de los métodos de imagen en el diagnóstico de la tuberculosis

Esther Pallisa Núñez

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

E-mail: 26787epn@comb.es

El diagnóstico radiológico de la tuberculosis sigue basado en la radiología PA y lateral de tórax, a pesar del avance en las técnicas de imagen.

En la última década, la mayor disponibilidad de tomografías computarizadas (TC) y la técnica de TC de alta resolución (TCAR) ha permitido disponer de una nueva herramienta en el manejo de los pacientes con sospecha/ diagnóstico de TB. La TC es de utilidad en los casos en que necesitemos documentar actividad de la TB, en el estudio de las complicaciones de la TB y en el diagnóstico diferencial con otras infecciones o con la neoplasia de pulmón.

La resonancia magnética es de utilidad en el estudio de TB extrapulmonar.

Actividad de la TB

Las manifestaciones radiológicas de la TB aparecen en un 5-15% de los individuos infectados. La mayoría de los infectados no presentan alteraciones radiológicas. Cuando la infección da lugar a enfermedad torácica, puede afectar el parénquima pulmonar, los ganglios linfáticos mediastínicos, el árbol traqueobronquial y la pleura. La TB pulmonar primaria parece haberse hecho más habitual en los adultos de lo que era en el pasado por el aumento de número de individuos no sensibilizados. Se manifiesta como consolidación parenquimatosa segmentaria o lobar (90%) adenopatías hiliares y mediastínicas (30%) y derrame pleural (30%). En los niños es más

frecuente la afectación ganglionar que la consolidación y menos frecuente el derrame pleural.

La TB posprimaria, secundaria o por reactivación aparece en pacientes con hipersensibilidad e inmunidad adquiridas. La forma posprimaria tiende a progresar con crecimiento de focos de inflamación y necrosis que ocupa cada vez más zonas del parénquima pulmonar. Tiende a localizarse en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores. En el 70-90% de los enfermos, las alteraciones afectan a más de 1 lóbulo. Aparecen áreas de consolidación en 50-70% con la presencia de nódulos centrolobulillares en un 85-95% de los pacientes en la TCAR. La presencia de nódulos de 4-8 mm de diámetro con márgenes mal definidos, de distribución centrolobulillar, son altamente sospechosas de diseminación endobronquial de TB y de actividad inflamatoria, si se acompaña de un foco de consolidación cavitado.

La TB miliar es de difícil diagnóstico por la imagen. El intervalo entre la diseminación y la afectación radiológica es probablemente de unas 6 semanas o mayor. Hasta en un 30% de los pacientes de un estudio retrospectivo con 71 afectados de TB miliar no se identificaron nódulos ni de forma retrospectiva. La TCAR puede ser útil para diagnosticar TB miliar en pacientes con hallazgos radiográficos normales o inespecíficos. Los hallazgos consisten en nódulos bien definidos de 1-4mm de distribución difusa al azar en ambos pulmones.

Complicaciones de la TB

La lesión cicatricial producida por la infección granulomatosa en la TB puede producir fibrosis, destrucción de pulmón, atelectasias cicatriciales, dilataciones bronquiales, densidades heterogéneas y lineales, pérdida de volumen pulmonar; hallazgos bien conocidos pero que en ocasiones requieren la práctica de una TC torácica para confirmar la naturaleza cicatricial y/o descartar patología sobreañadida.

Las cavidades residuales pueden colonizarse por *aspergillus*, los hallazgos en la TC son bastante característicos y permiten establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de hemoptisis o con el carcinoma broncogénico. Se han descrito técnicas de imagen con contraste ev. Para el diagnóstico diferencial de los nódulos tuberculosos y la neoplasia de pulmón. En algunos casos estos estudios pueden ser concluyentes, pero en ocasiones es necesaria la práctica de punción con aguja fina guiada por TC o incluso cirugía.

Bibliografía recomendada

- Müller NL, Fraser RS, Colman NC, Paré PD. *Diagnóstico radiológico de las enfermedades del Tórax*. Saunders, 2003.
- Van Dyck P, Vanhoenacker FM, Van den Brande. Imaging of pulmonary tuberculosis. *Eur Radiol* 2003;13:1771-85.
- Poey C, Verhaegen F, Giron J, *et al*. High-resolution chest CT in tuberculosis: Evolutive patterns and signs of activity. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:601.
- Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, *et al*. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* 1995;194:393.

Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos en España 1997-2001

Josep Tost^{1,3}, Rafael Vidal², Joan Caylà¹

¹ Agència de Salut Pública de Barcelona.

² Hospital Vall d'Hebró de Barcelona.

³ Hospital de Terrassa

E-mail: jtost@imsb.bcn.es

Introducción

Los fármacos antituberculosos (FATB) son capaces de inducir hepatotoxicidad en diferentes grados, desde una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas -que dependiendo de su importancia puede o no obligar a la suspensión del tratamiento antituberculoso- hasta un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) que puede conducir a la muerte del paciente o a la necesidad de trasplante hepático¹⁻⁴.

Se estima que en nuestro país, los FATB son responsables de cerca del 5% del total de IHAG, representando la segunda causa general de IHAG por debajo de las hepatitis víricas (sobre todo la VHB que sería la primera causa con diferencia 30%), y constituyendo la primera causa de IHAG de etiología toxicomedicamentosa, por encima de la ingesta de paracetamol (primera causa de IHAG en países como EEUU, Gran Bretaña o Dinamarca)⁵. Existen múltiples estudios que han demostrado la hepatotoxicidad de los fármacos antituberculosos, básicamente de Isoniacida⁶, Pirazinamida, y en ocasiones Rifampicina. Los factores que se han descrito asociados a hepatotoxicidad grave por FATB son diversos: edad avanzada, hepatopatía crónica de base (VHB, VHC...) alcoholismo, dosis altas de FATB, asociación con otros fármacos hepatotóxicos (fenitoína...), prolon-

gación del tratamiento antituberculoso a pesar del desarrollo de síntomas de hepatitis, fenotipo acetilador de isoniácida...^{4,6}.

Material y métodos

Se recogieron los casos, que cumplían los criterios prefijados de hepatotoxicidad grave, por revisión retrospectiva mediante el envío de cuestionarios a neumólogos / infectólogos especializados en el control de la tuberculosis. El periodo de estudio englobó un total de 5 años, desde enero de 1997 hasta diciembre de 2001.

Se definió la toxicidad hepática grave por fármacos antituberculosos en aquellos casos en que se debió suspender el tratamiento debido a la aparición de:

Elevación asintomática de GPT/GOT 10 veces el valor normal y/o fosfatasa alcalina/bilirrubina 3 veces el valor normal o cualquier elevación de GPT/GOT y/o GGT/FA/bilirrubina, con clínica sugestiva de hepatitis (indistinguible de la de causa vírica: astenia, anorexia, molestias abdominales, ictericia, nauseas, vómitos...) o por la aparición de Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) definiéndose esta en aquellos casos con hepatotoxicidad y encefalopatía hepática de cualquier grado con descenso del tiempo de protrombina por debajo del 50%. Tras la recogida de los casos se inicio un estudio descriptivo que incluyó un análisis de factores predictivos de mal pronóstico utilizando el programa estadístico SPSS.

Resultados

Se recogieron un total de 100 casos procedentes de 11 provincias españolas.

El numero de casos por tratamiento de la infección tuberculosa latente fue de 16 (15%) y por tratamiento de la enfermedad tuberculosa fue de 84 (85%) sobre un total de 1749 enfermos tratados. La incidencia de hepatotoxicidad grave en pacientes tratados por tuberculosis fue de 2,4%.

La edad media fue de 50 años con un rango amplio (17-89). Predominaron los varones (n:69, 69%) sobre las mujeres, la mayoría españoles con una porcentaje significativo de extranjeros (15%) procedentes en su mayoría de latinoamérica. La localización predominante de la tuberculosis fue pulmonar seguida de la pleural y de la ganglionar a mayor distancia. El tratamiento utilizado en el momento de presentar la hepatotoxicidad fue con mayor frecuencia la pauta de isoniácida, rifampicina y pirazinamida.

En el tratamiento de la infección tuberculosa latente se recogieron 8 casos por isoniacida y 8 casos por rifampicina-pirazinamida.

La mayoría de pacientes no tenían factores predisponentes de hepatotoxicidad (63%) pero entre los que los tenían el más frecuente era el alcoholismo (14% del total) seguido de ser portador de VHC. En un 10% de los pacientes la analítica previa al tratamiento era anormal con alteración de las pruebas hepáticas.

La forma clínica de debut más frecuente fue con síntomas de hepatitis aguda (48%) aunque cerca de un 30% de los pacientes estaban asintomáticos. Se pudieron reintroducir los mismos fármacos en 36 casos (36%), en 40 casos se reintrodujeron otros fármacos (40%) y no se reintrodujeron los fármacos en 24 casos (24%). El tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta la retirada del mismo fue de 42 días (rango de 2 a 270 días). El tiempo medio desde la retirada del tratamiento hasta la reintroducción del mismo fue de 22 días.

La evolución fue favorable en la mayoría de los casos (92%), aunque en 8 casos se desarrolló una insuficiencia hepática aguda grave precisando en 3 casos (3% del total) un trasplante hepático y en 4 casos (4% del total) el paciente falleció.

En el análisis univariado (chi-cuadrado) destacaron como factores asociados de mala evolución (insuficiencia hepática o muerte) (Tabla 1).

| Variable | N (%) | Valor p |
|--|-------|---------|
| Portador VHC | | |
| Sí | 8 | 0,12 |
| No | 92 | |
| Toma de otros fármacos hepatotóxicos | | |
| Sí | 8 | 0,04 |
| No | 92 | |
| Intervalo clínica-retirada fármacos | | |
| >1 semana | 27 | 0,12 |
| <1 semana | 34 | |
| Insuficiencia renal..... | | |
| Creatinina >1.5 mg/dl | 5 | 0,04 |
| <1.5 mg/dl | 64 | |
| Ictericia | | |
| Bilirrubina total >3 | 26 | 0,05 |
| Bilirrubina total <3 | 69 | |

Tabla 1.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad (mayores o menores de 70 años), sexo, tratamiento de infección tuberculosa latente o de enfermedad tuberculosa, tiempo de tratamiento hasta la aparición de la hepatotoxicidad (in-

ferior o superior a un mes), factores predisponentes de hepatotoxicidad: VHB, alcoholismo, tratamiento previo con fármacos antituberculosos, toxicidad previa por fármacos antituberculosos, analítica previa al tratamiento con alteración de la biología hepática.

En el análisis multivariado la única variable relacionada con una mala evolución fue la insuficiencia renal (OR: 30,5 IC 95%, p:0,002)

Conclusiones

La hepatotoxicidad grave por fármacos antituberculosos se presenta entre un 2-3% de los pacientes tratados. La forma de presentación más frecuente es como una hepatitis aguda aunque cerca de un 30% están asintomáticos. En la mayoría de casos la evolución es satisfactoria pero cerca del 10% evolucionan hasta una insuficiencia hepática aguda grave. La mortalidad global es significativa (4%). El factor que mejor predice una mala evolución sería la insuficiencia renal por lo que se recomienda monitorizar estrechamente.

Recomendaciones:

- Insistir en la monitorización de los pacientes en tratamiento antituberculoso, especialmente si son alcohólicos, de edad avanzada o toman concomitantemente otros fármacos hepatotóxicos.
- La monitorización debe ser clínica y analítica dado que un porcentaje importante de casos con hepatotoxicidad están asintomáticos.
- Suspender lo antes posible el tratamiento ante síntomas de hepatotoxicidad y controlar de cerca estos pacientes por el riesgo de evolución a una insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), ingresando en el hospital si es preciso.
- Trasladar a un hospital con programa de trasplante hepático aquellos pacientes con IHAG y valorar el traslado de aquellos pacientes con factores de riesgo de mala evolución (insuficiencia renal).

Bibliografía

1. Vidal Pla R, *et al.* Hepatotoxicidad del tratamiento de la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1991;97:481-5.
2. Moitinho E, *et al.* Hepatotoxicidad grave por tuberculostáticos. Incremento de la incidencia. *Gastroenterología y Hepatología* 1996;19:448-51.
3. Mitchell I, *et al.* Antituberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 1995;345:555-6.

4. Lee William M. Medical progress: Drug hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine* 1995;Oct26:333 (17):1118-27.
5. Tost J, y Grupo Español para el estudio de la IHAG, Acute Liver failure in Spain. Poster. *EASL Rotterdam*, 2001.
6. Kopanoff DE, *et al.* Isoniazid related hepatitis: a US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001

Epidemiología molecular de la tuberculosis: presente y futuro

Fernando Chaves

Servicio de Microbiología.

Hospital Doce de Octubre. Madrid.

E-mail: fchaves.hdoc@salud.madrid.org

En estos últimos años ha cobrado importancia el papel de la transmisión reciente de la tuberculosis, en contra de la idea preconcebida de que la mayor parte de los casos de esta enfermedad se producían por reactivación de una infección latente. Este hecho parece tener especial relevancia en las zonas más desfavorecidas de las grandes ciudades, donde se concentran las personas con factores de riesgo para ser infectadas por el bacilo tuberculoso y para desarrollar la enfermedad rápidamente tras la infección.

El descubrimiento de algunos elementos genéticos en el cromosoma de *Mycobacterium tuberculosis* complex, capaces de generar polimorfismo entre las distintas cepas, ha sido crucial a la hora de poder discriminar entre ellas e identificar la huella genética de cada aislado de *M. tuberculosis*. Se han utilizado diversos métodos para la tipificación molecular de los aislados, pero sólo el denominado análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP) basado en la secuencia de inserción IS6110, ha encontrado el consenso internacional entre diferentes grupos de investigadores en epidemiología molecular de tuberculosis. Este método requiere una gran cantidad de ADN por lo que es necesario el crecimiento de la micobacteria en el medio de cultivo. La principal desventaja del RFLP-IS6110 es que no discrimina suficientemente entre los aislados que presentan menos de seis copias de la secuencia de inserción. Para evitar este inconveniente, en estos aislados suele utilizarse un segundo método molecular. Otro de los múltiples métodos desarrollados es el llamado *spoligotyping*. Está basado en un elemento genético de 36 pb repetido entre 10 y 50 veces en una región del genoma de

M. tuberculosis complex. Este método requiere una menor cantidad de ADN, por lo que los resultados podrían ser más rápidos. Recientemente se ha desarrollado un nuevo método de tipificación molecular, basado en la amplificación de ADN mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que utiliza como diana un nuevo elemento genético llamado MIRU (*micobacterial interspersed repetitive units*). El poder discriminatorio de este método es comparable al basado en la IS6110 y potencialmente, tendría las ventajas en cuanto a rapidez, facilidad de interpretación y comparación de resultados, y posibilidades de utilización directamente en muestras con baciloscopia positiva.

La aplicación de las técnicas de biología molecular ha supuesto un importante impulso de los estudios de transmisión de la enfermedad. De particular interés ha sido la utilización de esta técnica como herramienta complementaria en la confirmación de la transmisión nosocomial de la tuberculosis, en muchos casos por cepas de *M. bovis* multirresistente, en estudios de transmisión de tuberculosis en poblaciones de alto riesgo como las personas internas en instituciones penitenciarias, residentes en albergues de acogida y vagabundos urbanos. Estudios poblacionales de transmisión de tuberculosis realizados en grandes ciudades demostraban que entre el 20 y el 50% de los casos se debían a transmisión reciente de la enfermedad. Otra contribución importante ha sido la demostración de reinfección exógena no solo por cepas resistentes, sino también sensibles, en poblaciones con elevada y moderada incidencia de tuberculosis. La aplicación conjunta de la epidemiología y de las técnicas moleculares está permitiendo mejorar nuestro conocimiento de la transmisión del bacilo tuberculoso, identificando cepas de elevada virulencia, y estableciendo cadenas de transmisión tras contactos casuales. Otro campo donde se han aplicado las técnicas de epidemiología molecular es en el estudio de las contaminaciones en el propio laboratorio. Algunos autores sugieren que puede haber hasta un 4% de falsos cultivos positivos. Esta situación es más probable cuando los pacientes tienen varias muestras con baciloscopia negativa y una única muestra con cultivo positivo. Las consecuencias de este tipo de contaminaciones son graves desde los puntos de vista médico y económico.

De cara al futuro un reto importante es el definir estrategias de actuación conjunta que suponga la integración en la información epidemiológica de una completa información microbiológico-molecular de forma rápida, que incluya todos los parámetros que

puedan resultar claves para optimizar los programas de vigilancia y control de la tuberculosis. La realización de estudios poblacionales de epidemiología molecular de la tuberculosis puede permitir identificar la existencia de importantes brotes de la enfermedad que no hubieran sido claramente delimitados por la epidemiología convencional, y que evidencian la existencia de puntos débiles incluso en programas bien diseñados y con estándares de control adecuados. En nuestro medio, la participación de población inmigrante en los casos de tuberculosis es un problema emergente. Se desconoce la importancia de la transmisión reciente en población inmigrante y entre ésta y la población autóctona. El conocimiento preciso de las dinámicas de transmisión intra e interpoblacionales en colectivos inmigrantes y población autóctona resulta esencial para definir estrategias específicas de vigilancia y control de la tuberculosis adaptadas a las nuevas realidades. Por otra parte, la aplicación de las técnicas moleculares puede ser de gran interés en la evaluación de los programas de control de la enfermedad, comprobando si el fortalecimiento de las medidas de control puede hacer disminuir dicha transmisión reciente y por tanto hacer disminuir la incidencia global de la enfermedad.

Bibliografía recomendada

1. Small P, Hopewell P, Singh S, Paz A, Parsonnet J, Ruston D, *et al.* The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994;330:1703-9.
2. Chaves F, Drona F, Cave M, Alonso-Sanz M, Gonzalez-Lopez A, Eisenach KD, *et al.* A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:719-25.
3. Van Soolingen D, Borgdorff MW, de Haas PEW, Sebek MMGG, Veen J, Dessesens M, *et al.* Molecular epidemiology of tuberculosis in the Netherlands: a nationwide study from 1993 through 1997. *J Infect Dis* 1999;180:726-36.
4. Caminero JA, Pena MJ, Campos MI, Rodriguez JC, Garcia I, Cabrera P, *et al.* Epidemiological evidence of the spread of a *Mycobacterium tuberculosis* strain of the Beijing genotype on Gran Canaria island. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1165-70.
5. Barnes PF, MD Cave. Molecular epidemiology of tuberculosis. *N Engl J Med* 2003;349:12:1149-56.
6. Iñigo J, A Arce, JM Martín-Moreno, R Herruzo, E. Palenque, F. Chaves. Recent transmission of tuberculosis in Madrid: application of capture-recapture analysis to conventional and molecular epidemiology. *Int. J Epidemiol* 2003 (octubre) (en prensa).