

7 de noviembre (9-14,30 h.)

Moderadores
Rafael Vidal
Josep Miró

Bases experimentales para la destrucción del bacilo latente

Pere-Joan Cardona

Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol",
Badalona.

Pcardona@ns.hugtip.scs.es

La característica que hace que la tuberculosis sea una enfermedad de difícil control, es la capacidad de *Mycobacterium tuberculosis* de adaptar su metabolismo a una fase de latencia. Esta particularidad dificulta su erradicación de los tejidos del hospedador mediante fármacos y le permite permanecer inadvertido al reconocimiento por parte del sistema inmune. El control de la tuberculosis ha de pasar necesariamente por el estudio de las características de *M. tuberculosis* en fase latente y el diseño de estrategias de carácter farmacológico e inmunitario para favorecer su destrucción.

Identificación de *M. tuberculosis* en fase latente

Los estudios llevados a cabo desde 1948 para diseñar una pauta farmacológica adecuada para el tratamiento de la tuberculosis pusieron de manifiesto inmediatamente que uno de los problemas más importantes era la recaída de la enfermedad durante el periodo posterior al tratamiento, que podía llegar a ser de meses y de años. Todos estos estudios cristalizaron en el año 1976 con una pauta de tratamiento corta (6 meses) basada esencialmente en la utilización de tres fármacos: isoniacida (INH), rifampicina (RMP) y pirazinamida (PZA)¹. Dejando a parte los problemas derivados de la adquisición de resistencias a través de la mutación natural de los bacilos, en 1985 Mitchison² desarrolló una hipótesis en la que explicaba las bases de este tratamiento, a partir de las experiencias en modelos experimentales "in

vivo" e "in vitro" y experiencias clínicas. De estas experiencias, resaltaban los modelos "in vitro" que simulaban la presencia de bacilos que llevaban a cabo "brotes" de crecimiento, calificados también de "semilatenes", y ante los cuales era especialmente efectiva la rifampicina. Por otro lado los estudios sobre actividad bactericida temprana de los fármacos (*early bactericidal activity*, EBA), llevados a cabo a través del análisis de las concentraciones bacilares en esputos de enfermos, ponían de manifiesto la gran actividad bactericida de los fármacos al iniciarse el tratamiento, debido a la presencia de bacilos en crecimiento logarítmico. En la hipótesis desarrollada, Mitchison consideró la presencia de cuatro poblaciones bacilares (figura nº 1) y tres fases en el tratamiento de la tuberculosis:

1. De 2 a 3 días de duración, en la que aproximadamente el 90% de la población bacilar extracelular de los granulomas cavitados es destruida rápidamente por la isoniacida.
2. De 2 meses de duración. En las lesiones cavitadas hay un proceso inflamatorio suficientemente importante como para que la mayoría de la población extracelular esté bajo un pH ácido, permitiendo la actividad bactericida de la pirazinamida. Al final de esta fase la mayoría de los bacilos son fagocitados por los macrófagos y pasan a ser intracelulares.
3. De 4 meses de duración, en que las poblaciones semi-latenes de bacilos son destruidas por la rifampicina. En esta fase, el pH en las lesiones no es suficientemente ácido y la pirazinamida deja de ser bactericida.

Naturaleza de *M. tuberculosis* en fase latente

El modelo de Cornell³ en el que se objetivó por primera vez la presencia de una población bacilar latente, se basa en la inoculación intravenosa a rato-

nes de una concentración alta de *M. tuberculosis* (10^5 Unidades formadoras de colonias –UFCs–). Se dejaba desarrollar la infección durante 2 semanas, hasta que la concentración de UFCs en pulmones y bazo alcanzaba unas 10^7 UFCs. Entonces se trataba a los animales, introduciendo en la dieta 25 mg/kg de isoniacida y 1 g/kg de pirazinamida. A las 12 semanas de tratamiento los órganos eran aparentemente estériles. Al tratar con cortisona (durante 4 semanas) a partir del segundo, y sobretudo a partir del tercer mes posterior a la finalización del tratamiento antibiótico, se observaba la recrudescencia de la infección en todos los casos.

Desde entonces se ha intentado dilucidar cual es la naturaleza de estos bacilos, la característica primordial de los cuales es su falta de sensibilidad ante los antibióticos y su capacidad de reactivarse incluso años después de la primoinfección. Inspirado por la demostración de la relación entre la virulencia de las cepas de *M. tuberculosis* y la capacidad para poner en marcha un metabolismo anaeróbico al crecer en células de mamíferos, Wayne *et al.*⁴ empezaron a estudiar las características metabólicas de los bacilos en diferentes condiciones de pO_2 basándose en la hipótesis que los bacilos latentes se desarrollan en tejidos con bajas tensiones de oxígeno o incluso en anaerobiosis.

Modelos “in vitro” de latencia. Características de su expresión metabólica y genética

A partir de estos experimentos se han empezado a dilucidar diferencias en el metabolismo entre los bacilos en crecimiento exponencial, en presencia de altas tensiones de oxígeno, bacilos en microaerofilia o en anaerobiosis; estos últimos relacionados con los bacilos en estado latente de las lesiones tuberculosas. Los bacilos latentes contienen niveles superiores de isocitrato liasa y glicina deshidrogenasa, mientras que contienen menor cantidad de acetil-CoA carboxilasa, catalasa y superóxido dismutasa que los bacilos en fase exponencial de crecimiento⁴. Igualmente, se ha podido demostrar que estos bacilos acumulan la proteína α -cristallin-like small heat shock de 16 kDa en la capa más externa de la pared celular de *M. tuberculosis*, expresión regulada por el gen sigma F (*sigF*)⁵.

La demostración que el factor sigF era intensamente inducido, y su expresión se incrementaba con la adición, en el medio de cultivo, de metronidazol, rifampicina, estreptomina, etambutol y cicloserina, pero no con isoniacida, refuerza la hipótesis de que la latencia y la resistencia a los antibióticos son fenómenos muy relacionados⁶.

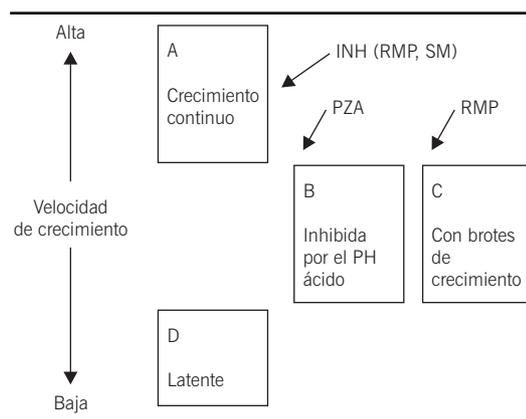


Figura 1. Hipótesis sobre las poblaciones bacilares, indicando la acción de los diferentes antibióticos según Mitchison

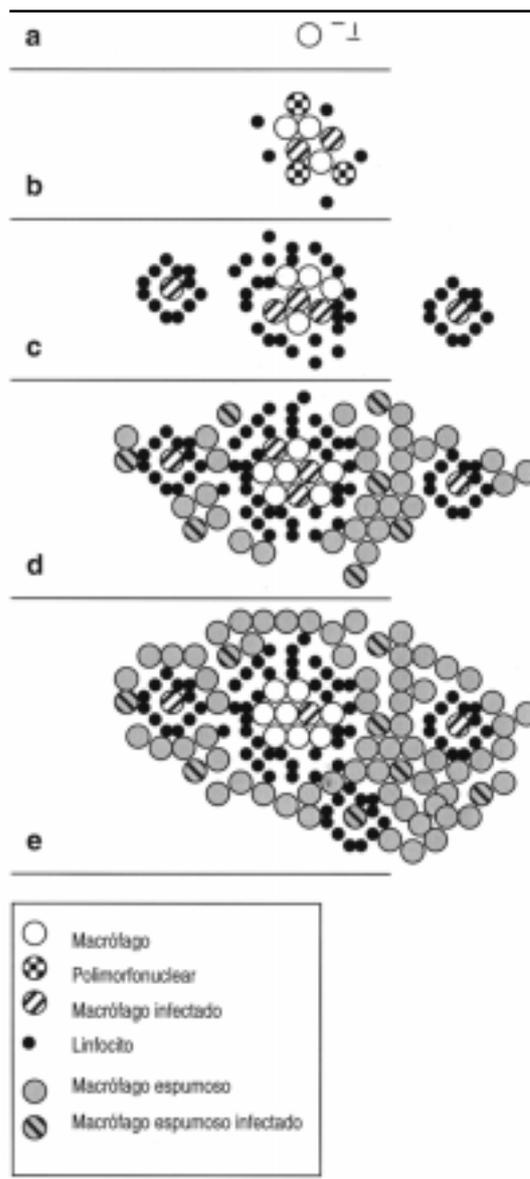
Características inmunológicas

Nuestro grupo ha podido demostrar indirectamente la presencia de bacilos latentes en el modelo experimental de infección crónica en el ratón⁷. Debido a que la respuesta inmune en el ratón se dirige primordialmente contra bacilos metabólicamente activos, el hospedador no reconoce a los latentes, que son extraídos por los propios macrófagos al “limpiar” de detritus los granulomas y son conducidos hasta localizaciones del parénquima libres de la respuesta inmune (figura nº 2). Es aquí donde los bacilos pueden volver a iniciar su crecimiento debido a la falta de macrófagos activados o de linfocitos específicos capaces de eliminarlos. Al empezar su actividad metabólica son reconocidos y se genera el granuloma. Esta observación es importante debido a que la fisiopatología de la tuberculosis humana es a menudo extrapolada a partir de las experiencias en el modelo de tuberculosis experimental en el ratón. De este modelo experimental se ha extraído la necesidad de crear vacunas a partir de antígenos secretados por *M. tuberculosis* en crecimiento en el interior del macrófago, puesto que a partir de estos antígenos, los ratones son capaces de generar una respuesta inmune efectiva. El descubrimiento de la diseminación continua de nuevos granulomas a partir de lesiones antiguas, y la presencia de macrófagos espumosos infectados como vehículos de esta diseminación, probablemente debido a que están infectados por bacilos en estado latente, pone en cuestión la inducción de una respuesta inmune que no tenga en cuenta estos bacilos.

Bases para la destrucción del bacilo latente

Aunque deben profundizarse todavía más en la naturaleza del bacilo latente, a través de estudios de

Figura 2.
Respuesta inmune del ratón ante la infección experimental por aerosol.
 Una vez infectado el macrófago alveolar (a) aparece una respuesta inmune innata (b), al mismo tiempo que se disemina la infección por el parénquima a partir del granuloma primario. Posteriormente aparece la respuesta inmune (c) que se caracteriza por estimularse mediante antígenos secretados por el bacilo. Una vez controlada la infección, el hospedador empieza a «limpiar» las lesiones, y se empiezan a visualizar macrófagos espumosos que salen de los granulomas a través de los espacios alveolares (d). Algunos de estos macrófagos espumosos están infectados y, al ser conducidos a localizaciones del parénquima libres de respuesta inmune, los bacilos que contienen empiezan a multiplicarse y a originar nuevos granulomas (e).



expresión de enzimas relacionados con el metabolismo anaeróbico en modelos experimentales en animales, creemos que con el conocimiento actual de la fase latente del *M. tuberculosis* es posible plantear estrategias para su destrucción. Por una parte a nivel farmacológico estudiando el poder real de los fármacos anaerobicidas. Actualmente parece que hay estudios contradictorios, si bien pensamos que el origen de esta contradicción está en el modelo experimental escogido: la utilización del modelo de Cornell sirvió para poner de manifiesto la presencia de bacilos latentes, pero no es un buen modelo donde estos bacilos estén realmente presentes en las lesiones.

Por otra parte se ha de profundizar en las pautas temporales de los quimioterápicos que se usan actualmente. La acción de estos fármacos se centra esencialmente en las poblaciones bacilares en fase exponencial, su actuación bactericida es muy rápida y centrada en periodos muy cortos de tiempo. Al mismo tiempo estos fármacos son inductores de latencia en *M. tuberculosis*. Por estas razones nuestro grupo está empezando experiencias con tratamientos antibióticos alternados con periodos sin tratamiento, o con tratamiento con glucocorticoides, para favorecer el paso de los bacilos latentes a bacilos en crecimiento exponencial, haciéndolos vulnerables a la acción de los fármacos antituberculosos tradicionales.

El otro frente estratégico ha de ser, sin duda alguna, el diseño de vacunas que permitan al hospedador detectar al bacilo latente y sea capaz de destruirlo. Por ello el otro foco de interés de nuestro grupo es la obtención de antígenos presentes en la pared celular de *M. tuberculosis* capaces de generar una respuesta inmune contra estructuras también presentes en los bacilos latentes. Este tipo de vacuna serviría no tan solo para la profilaxis de la infección, sino que también podría ser útil para el control del bacilo en el hospedador previamente infectado, es decir, como vacuna post-infectiva.

Bibliografía

1. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:S231-S79.
2. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985;66:219-25.
3. McCune RM, Feldmann FM, Harold PL, McDermott W. Microbial persistence. I. The capacity of tubercle bacilli to survive sterilization in mouse tissues. *J Exp Med* 1966;123:445-68.
4. Wayne LG. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:908-14.
5. Manabe YC, Chen JM, Ko CG, Chen P, Bishai WR. Conditional sigma factor expression, using the inducible acetamidase promoter, reveals that the *Mycobacterium tuberculosis* sigF gene modulates expression of the 16-kilodalton alpha-crystallin homologue. *J Bacteriol* 1999;181:7629-33.
6. Parrish N, Dick J, Bishai WR. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol* 1998; 6:107-12.

7. Cardona PJ, Llatjós R, Gordillo S, Díaz J, Ojanguren I, Ariza A, Ausina V. Evolution of granulomas in mice infected aerogenically with *Mycobacterium tuberculosis*. *Scan J Immunol* 2000;52:156-63.

Nuevos fármacos contra la tuberculosis

Elsa Villarino

CDC. Atlanta. USA.

mev1@cdc.gov

El creciente problema de la fármaco-resistencia entre las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que circulan por el mundo es uno de los motivos que impulsan el desarrollo de nuevos antibióticos que sean efectivos contra la tuberculosis. Debido a que los regímenes antituberculosos actualmente disponibles requieren de una larga duración, aún en pacientes con tuberculosis susceptible a todos los antifímicos conocidos como de "primera línea", las estrategias para acortar el tratamiento y mejorar el tiempo para la negativización del esputo, también tienen una especial importancia. Durante mi presentación hablaré de varias drogas que pertenecen a las principales clases farmacéuticas nuevas con actividad antituberculosa: 1) los derivados de las rifamicinas con duración de acción prolongada, 2) las fluoroquinolonas, 3) las oxazolidinonas, y 4) los nitroimidazoles.

Rifamicinas

La rifapentina tiene la duración de acción más prolongada de todas las rifamicinas (24 horas, 5 veces mayor que la rifampicina) y por lo tanto puede ser utilizada en regímenes altamente intermitentes. Su actividad antituberculosa y su perfil de toxicidad son indistinguibles de la rifampicina, pero la rifapentina tiene una mayor penetración en macrófagos (25 a 50 veces mayor). De los fármacos incluídos en esta presentación, la rifapentina es la más avanzada en su desarrollo; ya ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en los Estados Unidos en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes no infectados con VIH, y actualmente se está sometiendo al proceso de aprobación necesario para su empleo comercial en el mercado europeo. Además es el único fármaco que ha sido investigada en estudios clínicos randomizados (ECR). Hasta el momento se han realizado tres ECR: el estudio del consejo de investigación Hong Kong/Británico, el estudio 008 patrocinado por la

compañía farmacéutica, y el estudio 22 realizado por el consejo de investigación para la tuberculosis (TBTC) que es patrocinado por los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC). Cada ECR con rifapentina ha tenido un diseño particular, pero todos han estudiado principalmente regímenes terapéuticos que incluyen una dosis semanal de 600 mg de rifapentina para el tratamiento de pacientes adultos, VIH seronegativos, y con tuberculosis pulmonar. Todos los pacientes estudiados han completado por lo menos 12 meses de seguimiento post-tratamiento. Los tres ECR han encontrado que los regímenes que incluyen la rifapentina tienen igual toxicidad, tolerabilidad, cumplimiento, y tasas de falla terapéutica, cuando se comparan con los regímenes control que incluyen la rifampicina. Sin embargo, se estima que la tasa de recaídas en los tres ECR fué aproximadamente 4% mayor cuando se utilizó el regimen experimental que contiene rifapentina comparado con el régimen control con rifampicina. Por lo tanto, parece que la dosis de 600 mg de rifapentina administrada sólo una vez a la semana es subóptima, especialmente en pacientes con insuficiente número de dosis terapéuticas durante la fase de inducción, pacientes que continuaron teniendo baciloscopías positivas después de terminar 2 meses de tratamiento de inducción, y pacientes coinfectados con VIH. Actualmente se están realizando estudios con dosis más altas de rifapentina (900 mg y 1,200 mg) para definir mejor el papel de la rifapentina en el tratamiento de la tuberculosis.

Fluoroquinolonas

Estos agentes son derivados del ácido carbónico con actividad antituberculosa (por medio de la inhibición de la ADN-girasa), sin resistencia cruzada con los antifímicos de primera línea, y con una vida media prolongada. La ciprofloxacina, la ofloxacina, y la levofloxacina son todas quinolonas que se utilizan muy comunmente en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, aunque nunca se han realizado ECR para demostrar la eficacia de estas drogas en el tratamiento de la tuberculosis. Actualmente se están investigando una nueva clase de quinolonas llamada las 8-metoxiquinolonas, y existe información optimista sobre su acción antituberculosa basada en los estudios con animales. Por ejemplo, la moxifloxacina fué investigada en ratones y se encontró que su capacidad de esterilización en pulmones infectados después de 8 semanas de tratamiento, tanto cuando se administró moxifloxacina sola, como cuando se administró en combinación con la isoniazida, fue superior a la administración

individual de isoniazida. Además, no se encontró evidencia de que ninguna de las cepas de *M. tuberculosis* utilizadas en el experimento con los ratones hubiera desarrollado resistencia a la moxifloxacina después del tratamiento individual con este medicamento.

Oxazolidinonas

Son antibióticos de administración oral cuyo mecanismo de acción es perturbar la síntesis proteica temprana. El primer agente de esta clase aprobado por la FDA es el llamado linezolid y tanto para él como para los otros integrantes de esta clase (U-100480 y esperezolid) se ha demostrado actividad antituberculosa *in vitro*. Linezolid también tiene actividad antituberculosa demostrada *in vivo* y se ha utilizado de manera experimental en pacientes con tuberculosis multiresistente. No existe la resistencia cruzada entre los antifímicos de primera línea y el linezolid. Se conoce muy poco sobre su toxicidad, sobre todo cuando se administra por periodos largos, hasta ahora la principal reportada es la hematológica (leucopenia) y la neuropatía periférica. Es necesario acumular más experiencia para poder definir su papel en el tratamiento contra la tuberculosis. El costo del linezolid es muy elevado.

Nitroimidazoles

Estos compuestos son parientes del metronidazol y se ha demostrado que son bactericidas contra el *M. tuberculosis* tanto *in vitro* como *in vivo*. Los investigadores del grupo *Pathogenesis* han experimentado con el fármaco denominado PA-824 y han encontrado que es similar a la isoniazida en cuanto a su eficacia contra el *M. tuberculosis* y a su muy limitado espectro de acción (muy específica para la tuberculosis). Tanto la isoniazida como el PA-824 actúan sobre la biosíntesis de los lípidos de la pared celular, pero en diferentes etapas, el PA-824 también tiene inhibe la síntesis de proteínas. Ambos fármacos actúan en bacilos en fase de multiplicación rápida, pero el PA-824, en un modelo aneróbico estático de cultivo, también parece tener acción sobre los bacilos estáticos que no están en fase de replicación. Además, dentro de los estudios practicados hasta el momento, el PA-824 se ha mostrado eficaz frente a las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los fármacos de primera línea, incluyendo las cepas con resistencia tanto a la isoniazida como a la rifampicina e, importantemente, el PA-824 parece ser menos tóxico que la isoniazida.

Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y los antituberculosos

Montserrat Tuset

Hospital Clínic Universitari. Barcelona.
mtuset@clinic.ub.es

Las **interacciones medicamentosas** son modificaciones o alteraciones en la respuesta de un fármaco secundarias a la acción de otro fármaco, alimento, bebida o contaminante ambiental¹.

La incorporación de los nuevos antirretrovirales al mercado ha abierto nuevas perspectivas en el campo de la terapia frente al VIH aportando un mayor beneficio a los pacientes que gracias a la terapia triple han visto incrementar sus expectativas de supervivencia y su calidad de vida. Por otra parte, en los pacientes que presentan tuberculosis de forma concomitante, la terapia se complica debido al gran número de interacciones entre antirretrovirales y tuberculostáticos. Los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), los antituberculosos como las rifamicinas y otros antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oportunistas como los antifúngicos azólicos, macrólidos o quinolonas tienen un gran número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibidor o inductor enzimático¹ que en muchas ocasiones son clínicamente relevantes. El desconocimiento de las interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y tuberculostáticos puede conducir a pautar asociaciones contraindicadas con graves repercusiones tanto para la evolución de la tuberculosis como para la del VIH².

Las interacciones más importantes entre antirretrovirales y tuberculostáticos son las farmacocinéticas (alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco debidas a la asociación a otro fármaco) principalmente las que se producen a nivel de metabolismo¹. Este tipo de interacciones podrán tener tanto efectos beneficiosos (incremento en las concentraciones plasmáticas de fármacos con baja biodisponibilidad) como perjudiciales (incrementos en las concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad o reducción de las mismas dando lugar a ineficacia terapéutica)¹. Debe tenerse también en cuenta que tanto la infección por VIH como la tuberculosis pueden producir alteraciones a nivel fisiológico e inmunológico que pueden alterar la absorción, metabolismo y unión a proteínas plasmáticas, afectando a la magnitud de la interacción³. También

pueden producirse algunas interacciones farmacodinámicas (modificaciones en la respuesta del órgano diana que pueden dar lugar a fenómenos de adición, sinergia o antagonismo) como p. ej. al asociar isoniacida con estavudina ó zalcitabina podría incrementarse el riesgo de neuropatía periférica^{1,4}.

Se describen a continuación las principales interacciones farmacocinéticas entre antirretrovirales y antituberculosos.

Interacciones a nivel de absorción

Pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. Las interacciones a nivel de absorción gastrointestinal pueden tener diferentes causas:

Cambios en el pH del contenido gastrointestinal. Una serie de fármacos utilizados en el tratamiento del VIH y enfermedades asociadas requieren medio ácido para su absorción como delavirdine, ddC, indinavir, ketoconazol, itraconazol, dapsona, etambutol, isoniacida y rifampicina¹. Estos fármacos verán empeorada su absorción en presencia de fármacos que incrementen el pH gástrico o en pacientes con aclorhidria, frecuente en la enfermedad por VIH. Por este motivo, está contraindicada por ej. la asociación de delavirdine con antihistamínicos-H2 e inhibidores de la bomba de protones. En los casos en que se requiera un antifúngico, fluconazol supone una alternativa terapéutica eficaz pues su absorción no se modifica con los cambios de pH del contenido gastrointestinal¹. El ddl suele provocar muchas interacciones a nivel de absorción por la presencia de un tampón alcalino en su formulación, por lo que será necesario espaciar su administración junto con algunos tuberculostáticos como etambutol, isoniacida o rifampicina o otros antirretrovirales como indinavir y delavirdina. Se recomienda administrar estos fármacos como mínimo 1 hora antes del ddl ó antiácidos¹. Dapsona, ddC, itraconazol y ketoconazol deben administrarse 2h antes del ddl ó antiácidos¹. La nueva formulación de ddl en cápsulas entéricas no contiene antiácidos y un estudio en voluntarios sanos ha mostrado que no interacciona con indinavir, ketoconazol ni ciprofloxacino. Es de prever que con esta nueva formulación el número de interacciones sea menor⁵.

Efectos sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal

Estos pacientes pueden presentar un incremento de la motilidad gastrointestinal ya sea por la presencia de diarrea o inducida por fármacos.

Fijación o quelación de fármacos formando complejos insolubles

Las quinolonas y tetraciclinas forman complejos con iones di-trivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) que reducen su absorción pudiendo provocar fallo terapéutico¹. Por ello, se recomienda administrar las quinolonas/tetraciclinas 2h antes o 4h después de cualquier fármaco o alimento que contenga estos cationes (antiácidos, ddl, sucralfato, productos lácteos)¹.

Efectos de los alimentos (tabla 1)

Isoniacida, rifampicina, azitromicina y cicloserina deben administrarse con el estómago vacío, mientras que rifapentina (contraindicada en pacientes infectados por VIH), claritromicina, clofazimina y ác. paraaminosalicílico se absorben mejor en presencia de alimentos. La biodisponibilidad de rifabutina, pirazinamida, etambutol, etionamida y fluorquinolonas se ve mínimamente afectada por la presencia de alimentos, por lo que pueden administrarse junto con las comidas. Sin embargo, en el caso de las fluorquinolonas, es importante evitar su administración junto con alimentos lácteos, que por su elevado contenido en calcio pueden reducir su absorción por la formación de complejos. Isoniazida es inestable en presencia de azúcares como glucosa y lactosa por lo que debe evitarse la administración con bebidas o fármacos con elevado contenido en estos azúcares, como la zalcitabina. Las tomas de zalcitabina e isoniacida deben separarse como mínimo 1 hora^{3,6,7}.

Transporte a través de la glicoproteína P

La glicoproteína P es un transportador de membrana con afinidad hacia una amplia variedad de sustratos. Se halla en las células epiteliales del intestino, hígado y riñón, en los linfocitos CD4 y CD8 y en la barrera hematoencefálica. La expresión de la glicoproteína P produce una reducción en la absorción de los sustratos y un incremento de su eliminación renal y biliar⁸. Esta expresión parece que se incrementa al progresar la enfermedad por VIH³. Los inhibidores de la proteasa muestran una elevada afinidad hacia la glicoproteína P por lo que concentraciones elevadas de esta glicoproteína podrían limitar la absorción y distribución de estos fármacos a líquido cefalorraquídeo y linfocitos³. La rifampicina actúa como inductor incrementando la expresión de la glicoproteína P en las células intestinales por lo que podría afectar la absorción de los inhibidores de la proteasa³.

Por otro lado, los pacientes infectados por VIH pueden presentar malabsorción, cuyas principales causas son: enfermedades de la mucosa gastrointestinal

Tabla 1.
Interacción de
los tuberculostáticos
con alimentos y
antiácidos^{1,3,6,7}

Tuberculostático	Efecto de los alimentos	Efecto de los antiácidos
Azitromicina	Administrarla 1h antes o 2h después de comer. Los alimentos reducen un 50% su absorción.	
Cicloserina	Los alimentos reducen un 30% la Cmax y aumentan 3.5 veces Tmax. El zumo de naranja (y probablemente otras bebidas ácidas) reducen un 15% la Cmax. Si es posible, administrar con agua y fuera de las comidas.	Los antiácidos no alteran significativamente Cmax ni ABC.
Ciprofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo, su absorción se reduce en presencia de alimentos con elevado contenido en calcio (lácteos) y otros iones, por lo que es preferible administrarla 1h antes ó 2h después de las comidas.	Reducen de forma importante su absorción. Evitar la administración conjunta.
Claritromicina	Los alimentos aumentan su biodisponibilidad un 25%.	Aunque no existe mucha información al respecto, parece que se pueden asociar sin problema.
Clofazimina	Los alimentos ricos en grasa aumentan la Cmax.	Se puede administrar junto con antiácidos.
Etambutol	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. Cmax se reduce un 16%, sin que se altere el ABC.	Reducen un 28% Cmax y un 10% ABC. Evitar la administración conjunta.
Etionamida	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.	Se puede administrar junto con antiácidos.
Isoniacida	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce un 57% en presencia de alimentos, especialmente los de elevado contenido en carbohidratos. Evitar la administración con bebidas de alto contenido en glucosa o lactosa. Isoniacida puede inhibir la monoaminoxidasa por lo que no se recomienda su ingesta junto con alimentos de elevado contenido en tiramina ni tampoco con alcohol porque pueden producirse reacciones de tipo disulfiram y aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	Reducen 0-19% el ABC. Información contradictoria, evitar la administración conjunta por precaución.
Levofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.	Reducen de forma importante su absorción. Evitar la administración conjunta.
Paraaminosalicílico	Las bebidas ácidas o el yogur previenen su liberación en el estómago, reduciendo la incidencia de náuseas. Los alimentos aumentan su absorción (-52% ABC). Administrar con agua, zumo de naranja o alimentos grasos.	Los antiácidos no alteran significativamente Cmax ni ABC.
Pirazinamida	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.	Se puede administrar junto con antiácidos.
Rifabutina	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.	Desconocido. Didanosina no afecta su absorción. Evitar la administración junto con antiácidos hasta que no exista más información.
Rifampicina	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce hasta en un 26% en presencia de alimentos.	Puede administrarse junto con ranitidina, pero evitar la coadministración con antiácidos.

(*Mycobacterium avium complex*), diarrea infecciosa (cryptosporidiasis o microsporidiasis), hipo ó aclorhidria, intolerancia a la lactosa, insuficiencia

pancreática y atrofia de la mucosa secundaria a malnutrición calórico-proteica¹. Se ha visto que la absorción de algunos tuberculostáticos puede redu-

cirse en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Rifampicina y etambutol son los tuberculostáticos más propensos a la malabsorción en estos pacientes, mientras que rifabutina y rifapentina se absorben mejor. Sin embargo, el uso de rifapentina está contraindicado en pacientes infectados por VIH debido a un incremento del riesgo de recaída por *M. tuberculosis* resistente a rifamicinas⁹. Isoniacida y pirazinamida se absorben bien en pacientes con VIH aunque su absorción se reduce en presencia de diarrea. La absorción de las fluorquinolonas no parece alterarse en estos pacientes³.

Interacciones a nivel de distribución

Las interacciones a nivel de distribución se producen por desplazamiento de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas. Tienen interés para aquellos fármacos con una unión a proteínas plasmáticas superior al 90%¹. En general suelen carecer de relevancia a no ser que el fármaco que es desplazado tenga también inhibido su metabolismo o su eliminación renal esté disminuida¹. Esto sucede, p. ej. con ritonavir que debido a su elevada unión a proteínas es capaz de desplazar a otros fármacos como p. ej. saquinavir e inhibe su metabolismo¹.

Interacciones a nivel de metabolismo

El metabolismo de los fármacos se produce en dos fases. La *fase I* engloba los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis, mientras que en la *fase II* se producen los procesos de conjugación con ácido glucurónico, sulfato y glutatión, entre otros¹. Las reacciones de fase I de carácter oxidativo se llevan a cabo en el citocromo P-450, que forma parte del sistema oxidativo de los microsomas hepáticos. El citocromo P-450 es el mayor complejo enzimático hepático involucrado en el metabolismo de los fármacos. Está formado por una serie de familias (designadas por un número) de las cuales las que principalmente se encargan del metabolismo de los fármacos son CYP1, CYP2 y CYP3. Cada una de estas familias engloba varias subfamilias (designadas por una letra p. ej. CYP3A). Cada subfamilia contiene diversos isoenzimas (designados por un número p. ej. CYP3A4) de los cuales los principales son el 1A2, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4¹. Estos isoenzimas pueden ser inducidos o inhibidos por fármacos que actúan como **inductores** o **inhibidores enzimáticos**, respectivamente¹. Como consecuencia se producirá una alteración en la concentración plasmática de los fármacos que son metabolizados a través de estas isoenzimas (**substratos**)¹. Debe te-

nerse también en cuenta la posible alteración en la concentración de sus metabolitos, que pueden ser activos o tóxicos³. Los fármacos inductores del metabolismo producirán una disminución de la concentración de los substratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico que debería corregirse con un aumento de la dosis del sustrato o retirando el inductor enzimático. Los fármacos inhibidores del metabolismo aumentarán la concentración de los substratos, pudiendo incrementar su toxicidad. Ello será principalmente importante en el caso de que los substratos sean fármacos con un estrecho margen terapéutico o se alcancen niveles plasmáticos muy elevados del sustrato. Habitualmente, los fenómenos de inducción e inhibición enzimática son reversibles y se resuelven una vez suspendido el inductor o inhibidor³.

Por otra parte, los pacientes con VIH suelen presentar alteraciones en la función hepática que dificultan el metabolismo. Las causas más frecuentes son la afectación hepática por los virus de la hepatitis B, C y delta, las infecciones oportunistas por micobacterias (*M. tuberculosis*, MAC), leishmanias y citomegalovirus entre otras y la hepatotoxicidad por medicamentos¹. La progresión de la enfermedad por VIH se ha asociado según algunos autores a un cambio en el fenotipo de la N-acetiltransferasa de tipo 2 de acetilador rápido a lento en discordancia con el genotipo (acetilador rápido), aunque otros autores no han confirmado estos resultados³. Isoniazida se metaboliza a través de la N-acetiltransferasa, por lo que su metabolismo puede verse reducido en los pacientes con VIH avanzado³. Un estudio reciente mostró que en estos pacientes la actividad del CYP3A4 era un 20% inferior y la del CYP2D6 un 40% inferior a la de los voluntarios sanos¹⁰.

Los antirretrovirales con mayor riesgo de interacciones metabólicas (tablas 2 y 3) son los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. Los **inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos** tienen pocas interacciones a nivel metabólico. De los **inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos**, *nevirapina* se comporta como inductor del CYP2B6 y CYP3A¹¹, mientras que *delavirdina* es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19 (1). *Efavirenz*, según datos in vivo, en general es un inductor del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y autoinduce su propio metabolismo. Sin embargo, estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos también han mostrado que efavirenz puede actuar como inhibidor del CYP2C9, 2C19 y 3A4¹². Los inhibidores de la proteasa se comportan en general como inhibidores del metabolismo. *Ritonavir* se comporta como inhibi-

Tabla 2.
Interacciones
de los fármacos
antirretrovirales
disponibles en la
actualidad con
antimicobacterianos

Antimicobacterianos	Antirretrovirales														
	ITIANs					ITIANt			ITINN*			IP*			
	AZT	ddl	ddC	3TC	D4T	ABC	ADV	DLV	NVP	EFV	RTV	IDV	SQV	NFV	APV
Azitromicina	1							1	1	1	1	1	1	1	1
Ciprofloxacino		2						1	1	1		1	1	1	1
Claritromicina	1		1					2	1	3	2	1	1	1	1
Estreptomicina							2	1	1	1					
Etambutol								1	1	1	1	1	1	1	
Etionamida								2		2	2	2	2	2	2
Isoniacida		2	2		2	2		1	1	1	1	1	1	1	1
Ofloxacino		2						1	1	1	1	1	1	1	1
Pirazinamida								1	1	1	1	1	1	1	
Rifabutina	2	1				1		3	1	2	2	2	3**	2	2
Rifampicina	2	2				1		3	3	2	2***	3	3	3	3

Tipo de interacción: 1.- Interacción sin relevancia clínica; 2.- Potencial interacción que puede justificar cambio de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad); 3.- Asociación contraindicada o no recomendada. Los espacios en blanco indican que no existe información disponible. Abreviaturas: ABC: abacavir, ADV: adefovir, APV: amprenavir, AZT: zidovudina, DLV: delavirdina, ddl: didanosina; ddc: zalcitabina, d4T: estavudina, EFV: efavirenz; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; ITIANs: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.; INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, NFV: nelfinavir, NVP: nevirapina, RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; 3TC: lamivudina *Efecto inhibitor sobre el CYP3A4: ritonavir> indinavir, amprenavir> nelfinavir, delavirdina> saquinavir.

**Saquinavir en cápsulas de gelatina blanda puede asociarse a rifabutina 300 mg/día ó 2-3 veces/semana. En dos pacientes, el uso de RTV/SQV 400/400 ó 100/1000 mg c/12h permitió alcanzar niveles terapéuticos de SQV en asociación a rifampicina

***Se utilizó esta combinación en 8 pacientes con buenos resultados clínicos. Ninguno presentó toxicidad hepática grave, aunque 5 de ellos presentaron alteración de los tests de función hepática de grado I -II.

dor de los citocromos CYP 3A4 > 2D6 > 2C9 y como inductor del CYP1A2 y de la glucuronidación¹. Ritonavir es capaz de autoinducir su propio metabolismo a nivel de CYP3A¹, por lo que después de 3-4 semanas de uso continuado, se reduce un 30% su AUC¹. *Nelfinavir* es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 pero es poco probable que una interacción a nivel de estos últimos tenga significación clínica. Posiblemente nelfinavir actúe también como inductor de la glucuronidación¹. *Indinavir*, *saquinavir* y *amprenavir* son inhibidores del CYP 3A4¹.

La Inducción del citocromo P-450 es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas para alcanzar el estado de equilibrio, pues se produce por un mecanismo de incremento de la transcripción del DNA a RNA-m que produce un incremento de la síntesis de proteínas¹. Su duración se relaciona con la semivida del fármaco que actúa como inductor p. ej. se prolongará más con fenobarbital, cuya semivida es larga, que con rifampicina, que tiene una semivida más corta¹. Las rifamicinas (rifampicina> rifabutina)³, antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina y la nevirapina son ejemplos de inductores enzimáticos. En el caso de rifampicina, el máximo efecto inductor aparece a los 9-12 días¹.

Rifampicina, al ser un importante inductor del metabolismo, puede producir interacciones de relevancia clínica con fármacos como anticoagulantes orales, anticonceptivos, antidiabéticos orales, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) y metadona, entre otros, reduciendo su eficacia terapéutica¹³. La actividad antiviral de los inhibidores de la proteasa parece estrechamente relacionada con sus concentraciones plasmáticas, especialmente con la concentración plasmática mínima³. Estos fármacos son sustratos del CYP3A4 y, por ello al combinarlos con inductores de este enzima pueden ver significativamente reducidas sus concentraciones plasmáticas comprometiendo su eficacia terapéutica y facilitando la aparición de resistencias³. Está contraindicada la asociación de rifampicina con los inhibidores de la proteasa (a excepción de ritonavir¹⁴ ó de la combinación de ritonavir con saquinavir¹⁵, que constituyen una alternativa terapéutica aceptable -ver tabla 3-) y con los no nucleósidos delavirdina y nevirapina, por riesgo de ineficacia terapéutica de estos antirretrovirales^{1,4}. Las concentraciones de nevirapina se reducen un 37% al asociarla a rifampicina. Algunos autores recomiendan aumentar la dosis de nevirapina a 300 mg cada 12 horas cuando se combina con rifampicina, sin embargo no existen datos de seguridad con

ARV	METADONA (MT)	RIFAMPICINA (RFP)	RIFABUTINA (RFB)	CLARITROMICINA (CLM)
AZT	Puede ↑Cp AZT	NRAD	NRAD	NRAD
ddl	↓57% ABC ddl (↑-dosis ddl)	Espaciar 2h	NRAD	
ddC	No hay datos			NRAD
d4T	↓23% ABC d4T NRAD			
3TC	Interacción poco probable			
Abacavir	Puede requerir un leve ↑MT	NRAD	NRAD	
Nevirapina	↓60% ABC MT. Posible sd abstinencia ↑dosis MT del 8 ^o -10 ^o d	No recomendado	NRAD	NRAD
Delavirdina	Podría ↑Cp MT	Contraindicado	Contraindicado	Monitorizar toxicidad CLM
Efavirenz	↓60% ABC MT. Posible sd. abstinencia Puede requerir ↑dosis MT del 8 ^o -10 ^o día.	Valorar aumento de dosis EFV 800 mg/día	Rb 450-600mg/día ó 600 mg 2-3 veces/semana*.	Contraindicado
Indinavir	<i>in vitro</i> +30% ABC MT. Probablemente NRAD	Contraindicado	IDV 1000 mg c/8h y Rb 150 mg c/24h ó 300 mg 2-3 d/semana*	NRAD
Ritonavir	<i>in vitro</i> x2ABC MT <i>in vivo</i> ↓36% ABC MT. ↑dosis MT.	-35% ABC RTV. NRAD (RFP 600 mg/d ó 2-3 veces/semana).	Rb 150 mg 2-3 veces/semana	Ajustar dosis CLM si func. renal alterada ¹ .
Saquinavir CGD	<i>In vitro</i> : NRAD	Contraindicado ²	Contraindicado	NRAD
Saquinavir CGB	<i>In vitro</i> : NRAD	Contraindicado ²	150 mg/día ó 2-3 veces/semana*	NRAD
Rito+Saqui	↓40% ABC MT con RTV/SQV 400/400.	RFP 600 mg/día ó 2-3 veces/semana Probablemente NRAD	Rb 150 mg 2-3 veces/semana	
Nelfinavir	↓40% Cp MT Sin embargo, en la mayoría de los casos NRAD.	Contraindicado	NFV 1250 mg c/12h Rb 150 mg c/24h ó 300 mg 2-3 veces/semana*	NRAD
Amprenavir	↓Cp MT Considerar ↑dosis MT.	Contraindicado	Rb 150 mg c/24h ó 300 mg 2-3 veces/semana*	NRAD

ABC: Area bajo la curva; CGB: cápsulas de gelatina blanda; CGD: cápsulas de gelatina dura; Cp: Concentración plasmática; NRAD: No requiere ajuste de dosis.

1. ClCr 30-60 ml/min: reducir un 50%, ClCr <30 ml/min: reducir un 75% (máx. 1g/día).

2. En dos pacientes, el uso de RTV/SQV 400/400 ó 100/1000 mg c/12h permitió alcanzar niveles terapéuticos de SQV en asociación a R.

*En las pautas intermitentes es preferible el uso de rifampicina.

esta combinación^{1,4}. Efavirenz no altera las concentraciones de rifampicina, mientras que rifampicina reduce un 26% el ABC de efavirenz tras una semana de asociación. Con la asociación durante más tiem-

po, la reducción podría ser mayor, por lo que debe valorarse un aumento de dosis de efavirenz a 800 mg al día¹¹. Debe recordarse que cuando se usa rifampicina inicialmente, deben transcurrir por lo

Tabla 3.
Principales interacciones de los fármacos antirretrovirales con antituberculosos y metadona²⁵⁻³¹

menos 2 semanas tras la suspensión de este fármaco antes de iniciar el tratamiento con IP (excepto RTV ó RTV+SQV) ó NNRTIs (excepto EFV) para que ceda el efecto inductor de rifampicina sobre el metabolismo hepático). Los inhibidores de la proteasa y no nucleósidos producen poca alteración en las concentraciones de rifampicina debido a que rifampicina no es un sustrato del citocromo P450 aunque sea un potente inductor del mismo³. Rifampicina interacciona con cotrimoxazol, reduciendo el área bajo la curva de trimetoprim y sulfametoxazol en un 63% y 23%, respectivamente¹⁶.

Rifabutin es más fácil de manejar que rifampicina en pacientes que deban recibir terapia antirretroviral y los estudios a corto plazo comparando rifampicina y rifabutin en el tratamiento de la tuberculosis han mostrado la equivalencia de ambos fármacos². Rifabutin se puede asociar con nevirapina, efavirenz, indinavir, ritonavir, saquinavir en cápsulas blandas ó saquinavir en combinación con ritonavir, nelfinavir ó amprenavir, ajustando las dosis correctamente en caso necesario (ver tabla 3). Con rifabutin se recomienda aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas¹⁷ por el aumento de su metabolismo que provoca la rifabutin, mientras que en el caso de nelfinavir puede mantenerse una pauta de 1250 mg c/12h¹⁸ y amprenavir tampoco requiere ajuste de dosis. Con los IP debe reducirse rifabutin a 150 mg al día ó 300 mg 2 ó 3 veces por semana, a excepción de RTV (solo ó combinado con SQV), en cuyo caso tan sólo deberán administrarse 150 mg de rifabutin 2 ó 3 veces por semana. Efavirenz aumenta el metabolismo de rifabutin requiriéndose aumentar la dosis de rifabutin a 450-600 mg al día. Rifabutin no altera las concentraciones de efavirenz. Nevirapina puede asociarse a rifabutin sin que se requiera ajustar la dosis de ninguno de los dos fármacos¹⁰.

Está contraindicada la asociación de delavirdina tanto con rifampicina como con rifabutin, por riesgo de ineficacia terapéutica de delavirdina³.

Aunque no se han realizado estudios específicos, es poco probable que las rifamicinas presenten interacciones relevantes a nivel de metabolismo con los análogos de nucleósidos debido a que éstos no se metabolizan a través del citocromo P450³. Rifampicina interacciona con atovaquona reduciéndose en un 50% las concentraciones de atovaquona en estado de equilibrio. Puede requerir incremento de dosis de atovaquona por no alcanzar niveles terapéuticos¹. Rifampicina y rifabutin reducen las concentraciones plasmáticas de claritromicina en un 120% y 50%, respectivamente¹. Al asociar azitomicina con rifabutin no se altera de forma significativa la farmacocinética de ambos fármacos. Sin embargo, en un estudio en

voluntarios sanos, con esta asociación aumentó la incidencia de neutropenia, al igual que con la asociación de rifabutin y claritromicina¹⁹.

La inhibición del citocromo P-450 es un proceso inmediato y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor pues se produce mayormente a través de un mecanismo competitivo entre el inhibidor y el sustrato por el enzima³. En caso de inhibición del metabolismo puede ser necesario reducir la dosis del sustrato para evitar toxicidad o suprimirlo y buscar un tratamiento alternativo. En este contexto es necesario tener en cuenta el uso de drogas o fármacos ilegales como el éxtasis, cuya asociación con inhibidores enzimáticos como los inhibidores de la proteasa puede tener consecuencias graves para el paciente. Los principales inhibidores enzimáticos son: inhibidores de la proteasa y delavirdina (ritonavir>indinavir=amprenavir>nelfinavir, delavirdina>saquinavir)³, antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo fluconazol el menos inhibidor)¹, macrólidos (azitomicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibitorio)¹, quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim³. El efecto inhibitorio máximo se alcanza una vez transcurridas 5 semividas del fármaco que actúa como inhibidor. (Para los inhibidores de la proteasa, el efecto inhibitorio máximo suele manifestarse a las 24-48 horas de iniciada su administración)¹. Como se ha comentado anteriormente, al asociar rifabutin con amprenavir, nelfinavir, indinavir y saquinavir en cápsulas blandas, se recomienda reducir la dosis de rifabutin a 150 mg al día ó 300 mg 2 ó 3 veces por semana, debido a la inhibición que producen estos inhibidores de la proteasa sobre el metabolismo de rifabutin, con riesgo de aumento de toxicidad (artralgias, uveitis, leucopenia y coloración de la piel)³. Cuando rifabutin se asociada a ritonavir (ya sea sólo o asociado a saquinavir) deben administrarse tan solo 150 mg 2 ó 3 veces por semana de rifabutin. Etionamida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que los inhibidores de la proteasa y delavirdina podrían inhibir su metabolismo y aumentar sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad³. En base a su metabolismo no es de esperar que existan interacciones entre los inhibidores de la proteasa e isoniazida, pirazinamida, etambutol, paraaminosalicílico, quinolonas y aminoglicósidos³. Cabe destacar que el metabolismo de muchos de los tuberculostáticos no ha sido estudiado a fondo, por lo que es difícil predecir posibles interacciones a este nivel con los fármacos antirretrovirales³.

Isoniazida puede aumentar las concentraciones de fenitoína y carbamazepina, probablemente por inhi-

bición del metabolismo hepático de estos antiepilépticos. Isoniacida causa una inhibición inicial del isoenzima 2E1 seguido de inducción, por lo que puede alterar el metabolismo del etanol y del paracetamol, aumentando la producción de un metabolito tóxico de este último, por lo que no se recomienda utilizar dosis altas de paracetamol junto con isoniazida⁶.

Claritromicina presenta interacciones clínicamente relevantes con carbamacepina y teofilina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos fármacos, que pueden aumentar debido a la inhibición de su metabolismo causada por claritromicina²⁰. No se recomienda la asociación de claritromicina con fármacos que puedan producir toxicidad importante al reducirse su metabolismo, como es el caso de terfenadina.

La combinación de fluconazol con rifabutina incrementa en un 80% el AUC de rifabutina debido al efecto inhibidor enzimático de fluconazol. En pacientes que reciban rifabutina en asociación a fármacos inhibidores del citocromo P450 como IP o antifúngicos imidazólicos, es importante monitorizar la toxicidad por rifabutina (artralgias, uveítis, leucopenia).

Otro tipo de interacciones metabólicas menos frecuentes son las que se producen a nivel de glucuronconjugación. Ritonavir y nelfinavir actúan como inductores de la glucuronconjugación. Los inductores del citocromo P450 como las rifamicinas pueden actuar también como inductores a este nivel¹, produciendo una reducción en la concentración de substratos, pudiendo reducir su eficacia terapéutica. Zidovudina se glucuronida y sus concentraciones plasmáticas se reducen al asociarla a rifampicina o rifabutina, aunque estas interacciones no parece que tengan relevancia clínica³. Abacavir también se metaboliza parcialmente por glucuronidación, por lo que, teóricamente, las rifamicinas podrían reducir también sus concentraciones plasmáticas³. Al asociar isoniacida con abacavir teóricamente podría aumentar el área bajo la curva de ambos fármacos por inhibición de la alcoholdehidrogenasa y la UDP-glucuroniltransferasa²¹.

Interacciones farmacodinámicas

Los fármacos que empeoran la función renal como p. ej. los aminoglucósidos pueden reducir la eliminación de los antirretrovirales que se eliminan principalmente por vía renal como 3TC, d4T y ddC¹. Debe asociarse con precaución adefovir a otros fármacos nefrotóxicos por el riesgo de toxicidad renal²¹.

Pirazinamida puede desencadenar un ataque de gota en pacientes de riesgo, debido a que compite con el

ácido úrico para su eliminación renal. Este efecto es más importante en pacientes en tratamiento con alopurinol ya que éste reduce la eliminación del principal metabolito de pirazinamida que también reduce la secreción de ácido úrico⁶.

Etambutol puede causar neuritis óptica. Cidofovir y rifabutina pueden causar uveítis. Los pacientes que reciban conjuntamente varios fármacos que puedan causar toxicidad ocular deben ser monitorizados cuidadosamente⁶.

En pacientes que deban recibir aminoglucósidos de forma continuada se recomienda monitorizar la función auditiva periódicamente, especialmente en aquellos que reciban otros ototóxicos en asociación (claritromicina, ác etacrínico, furosemida). Los aminoglucósidos pueden potenciar el efecto de los bloqueantes neuromusculares y pueden precipitar un bloqueo neuromuscular en pacientes con miastenia gravis⁶.

Cicloserina de ser administrada con precaución en pacientes con antecedentes de depresión o psicosis debido a sus efectos adversos sobre el SNC⁶.

Etionamida puede causar neuritis periférica, por lo que se recomienda precaución al asociarla con antirretrovirales que compartan este tipo de toxicidad. Etionamida puede producir hepatotoxicidad y bocio con o sin hipotiroidismo. Deben monitorizarse periódicamente las concentraciones de TSH. El PAS puede potenciar esta toxicidad sobre la tiroides⁶.

El ácido paraaminosalicílico puede causar diarrea, pudiendo alterar la farmacocinética de otros fármacos, así como diferentes tipos de malabsorción (esteatorrea, vitamina B12, ác fólico, xilosa y hierro)⁶.

Clofazimina puede alterar la coloración de la piel. Amiodarona y rifabutina pueden empeorar este efecto secundario⁶.

Cabe destacar que en pacientes que no respondan correctamente al tratamiento antituberculoso, la monitorización de concentraciones plasmáticas puede ser de ayuda⁶. Varios autores han hallado concentraciones plasmáticas bajas de antituberculosos en pacientes infectados por VIH en tratamiento con HAART^{22,23}.

Cuando las dosis de antirretrovirales y tuberculostáticos se reducen para compensar el efecto de una interacción es esencial el cumplimiento del tratamiento ya que, de lo contrario, los niveles plasmáticos pueden ser infraterapéuticos y aumenta el riesgo de recaídas de TBC y de fallo del tratamiento antirretroviral.

Por último, debido a que muchos de estos pacientes son drogadictos en programa de mantenimiento con

metadona, en la tabla 3 se resumen las principales interacciones de metadona con los antirretrovirales²⁴⁻²⁹. Debe considerarse también un aumento de dosis de metadona en los pacientes que requieran rifamicinas, por su efecto inductor sobre el metabolismo de metadona.

Bibliografía

1. Tuset M, Miró JM, Codina C. Interacciones medicamentosas de interés en la terapia del VIH. En: González J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH 1998*. Madrid: Doyma 1998.
2. Sundaram V, Driver CR, Munsiff SS. Tuberculosis treatment practices in the era of protease inhibitors: a provider survey. *AIDS* 1999;13:149-50.
3. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *CID* 1999;28:419-30.
4. Tuset M, Miro JM, Codina C, Martínez E, García F, Mallolas J, Gatell JM, Ribas J. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miro JM (Editores). *Guía Práctica del SIDA Clínica, diagnóstico y tratamiento*. 5ª Edición. Barcelona: Masson, 1998:595-666
5. Mummaneni V, Damle B, Kaul S, Knupp CA. Lack of Effect of Didanosine Encapsulated Enteric Coated Beadlet Formulation on the Pharmacokinetics of Indinavir, Ketoconazole, and Ciprofloxacin in Healthy Subjects. In: *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. September 2000; Toronto, On. Abst# 1629.
6. Peloquin CA. Drugs for tuberculosis. En: Piscitelli SC, Rodvold KA, editores. *Drug interactions in infectious diseases*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2000; 109-20.
7. Peloquin CA, Zhu M, Nix DE. Effect of food and antacids on cycloserine and p-aminosalicylic acid pharmacokinetics. In: *Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. September 2000; Toronto, On. Abst#507.
8. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM, Wilkinson R. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998;101: 289-94.
9. Hoechst Marion Roussel. Priftin (package insert). Kansas City, Mo. *Hoechst Marion Roussel*. June 1998.
10. Gotzkowsky SK, Weidler J, Tonkin J, Morlan M, Raasch R, Van der Horst C, Kashuba ADM. Cytochrome P450 (CYP) 3A4 and 2D6 activities are decreased in HIV-infected subjects. In: *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999. Abst#656.
11. Maldonado S, Lamson M, Gigliotti M, Pav JW, Robinson P. Pharmacokinetic (PK) interaction between nevirapine (NVP) and rifabutin (RFB). In: *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999. Abst#341.
12. Sustiva. Ficha técnica del producto. Laboratorios DuPont Pharma 1998.
13. Venkatesan K. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:47-65.
14. Moreno S, Podzamczar D, Blázquez R *et al*. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. In: *Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference*. July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abst#WeOrB543.
15. Gallicano K, Khalio Y, Seguin I *et al*. A pharmacokinetic study of intermittent rifabutin dosing with a combination of ritonavir and saquinavir in HIV patients. In: *Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. January 30-February 2, 2000; San Francisco, California. Abst#91.
16. Ribera E, Pou L, Fernandez-Sola T, Campos P, Ocaña I, Vidal E, Pahissa A, Pascual C. Rifampicin reduces serum concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole in HIV-infected patients. In: *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999. Abst#337.
17. Harrizch F, Benson C, Gerber J *et al*. Steady-state pharmacokinetic interaction of modified-dose indinavir and rifabutin. In: *Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. January 30-February 2, 2000; San Francisco, California. Abst#90.
18. Kerr BM, Daniels R, Clendenimm N. Pharmacokinetic interaction of nelfinavir with half-dose rifabutin. *Can J Infect Dis* 1999;10(suppl B):21B. Abst#B203.
19. Drugdex® System. Micromedex Inc. Healthcare Series. 1999.
20. Barradell LB, Plosker GL, McTavish D. Clarithromycin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in Mycobacterium avium-intracellulare complex infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Drugs* 1993;46:289-312.
21. Agenerase®. Ficha técnica del producto. Laboratorios Glaxo. 1998.
22. Kreisel W, Zdebek A, Slawik M, Riecken B, Becker G, Nazary M, Geissler M. Serum levels of antimycobacterial agents should be monitored in HIV-patients with tuberculosis. In: *Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference*. July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abst#WePeA4093.
23. Spradling P, McLaughlin S, Drociuk D, Ridzon R, Pozsik C, Onorato I. Concurrent use of rifabutin and HAART: evidence for reduced efficacy. In: *Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference*. July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abst#TuOrB277.

24. 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. *Enfermedades emergentes* 2000;2:28-44.
25. Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. En prensa.
26. Maroldo L, Manocchio S, Artenstein A, Weiss W. Lack of effect of nelfinavir mesylate on maintenance dose requirement. In: *Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference*. July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abst#WePeB4120.
27. Clarke S, Mulcahy F, Back D, Gibbons S, Tjia J, Barry M. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: guidelines for clinical practice. In: *Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. January 30-February 2, 2000; San Francisco, California. Abst#88.
28. Sellers E, Lam R, McDowell J *et al.* The pharmacokinetics of abacavir and methadone following coadministration: CNA1012. In: *Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. September 26-29, 1999; San Francisco, Calif. Abst#663.
29. Gerber JG, Gal J, Rosenkranz S *et al.*, for the ACTG 401 study team. The effect of ritonavir/saquinavir on the stereoselective pharmacokinetics of methadone. In: *Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference*. July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abst#WePeB4211.

Prevención de la transmisión nosocomial de la tuberculosis

Javier Cobo

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
jcobo@hrc.insalud.es

Tal vez el variable periodo de incubación de la enfermedad, una relativa baja tasa de ataque y la ausencia de marcadores fenotípicos o genotípicos condicionaron que la transmisión nosocomial de la tuberculosis entre pacientes haya sido un fenómeno comunicado con escasa frecuencia y no recibiera, durante décadas, demasiada atención. De hecho, en la mayor parte de los brotes los sujetos afectados (y estudiados) fueron los trabajadores sanitarios.

Sin embargo, en la última década la tuberculosis ha vuelto a sorprendernos con nuevos retos. La epidemia de sida tuvo un enorme impacto sobre los hospitales entre finales de los años 80 y en la primera mitad de los 90, al coincidir el mayor número de

casos nuevos con la ausencia de tratamientos antivirales efectivos. Era frecuente encontrar varias decenas de pacientes gravemente inmunodeprimidos compartiendo salas de hospitalización dotadas de escasas habitaciones individuales que carecían de las condiciones necesarias para el aislamiento respiratorio. En este contexto se describieron, casi simultáneamente, varios brotes nosocomiales extensos en Nueva York y Miami. En apenas dos años, se habían comunicado más brotes nosocomiales que en toda una década y más de 300 pacientes habían adquirido tuberculosis multirresistente (TBMR), fundamentalmente, por transmisión en los hospitales. En la génesis de estos brotes, además de el agrupamiento físico de los pacientes, hay que destacar varios hechos:

- presentación "atípica" o inespecífica de los casos, incluso con radiografía de tórax normal, que dificultaba su identificación precoz
- retrasos en el aislamiento respiratorio y deficiencias en las condiciones de aislamiento
- breve periodo de incubación en los pacientes con sida
- implicación de cepas multirresistentes, originadas fundamentalmente por tratamientos incorrectos, con el consiguiente aumento del tiempo de contagiosidad y de la tasa de letalidad

Estos dos últimos hechos facilitaron, además, la propia identificación de los brotes. Estudios posteriores pusieron de manifiesto el carácter interinstitucional de los mismos. La puesta en práctica de medidas de control, fundamentalmente administrativas, que facilitaron la detección y el tratamiento precoz de los casos, permitieron detener la mayor parte de los brotes. En la tabla 1 resumimos las principales diferencias entre los brotes nosocomiales clásicos y los aparecidos en la era del sida.

Epidemia de tuberculosis multirresistente por *Mycobacterium bovis* en el hospital Ramón y Cajal

A lo largo de 1994 asistimos en nuestro centro a un brote -en todo similar a los descritos en N.York unos años antes- que afectó a una veintena de pacientes. Los estudios epidemiológicos, microbiológicos y genotípicos arrojaron la siguiente información:

- el caso índice y la cepa de nuestro centro (*Mycobacterium bovis* resistente a 11 tuberculostáticos) procedían de otro hospital afectado por un brote de grandes dimensiones, lo que subraya, de nuevo, el carácter interinstitucional del problema

Tabla 1.
Principales diferencias
entre los brotes de
tuberculosis nosocomial
asociados y no asociados
a infección por VIH

	Brotos no asociados al VIH	Brotos asociados al VIH
Tipo de cepa	habitualmente sensible	con frecuencia multirresistente
Origen y desarrollo de los brotes	casi siempre un sólo paciente transmisor	a menudo varios pacientes transmisores concatenados
Sujetos afectados	habitualmente trabajadores sanitarios	fundamentalmente otros pacientes
Número de casos de enfermedad	casos aislados	decenas
Evolución de los brotes	generalmente autolimitados	suele precisar intervención

- la transmisión nosocomial ocurrió “a pesar” del *aislamiento convencional* (sin presión negativa en la habitación) del caso índice
- en una proporción importante de los casos existió retraso en el aislamiento debido a la presentación atípica de la enfermedad
- el periodo de incubación fue habitualmente corto (mediana de 94 días) y la tasa de ataque entre los pacientes VIH+ ingresados en la sala de enfermedades infecciosas alcanzó el 6,8% (IC: 4,2-10,5%).
- los principales factores de riesgo asociados a adquisición de TBMR fueron la exposición al caso índice y la inmunodepresión grave (CD4 < 50/uL), expresando quizá un mayor riesgo de infección tuberculosa en los más inmunodeprimidos. Permanecer en una habitación individual durante el ingreso se mostró como factor protector.
- la adopción de medidas de control, entre las que destaca la disponibilidad de una sala específica con 11 habitaciones individuales que facilitaba la indicación de aislamiento respiratorio a un mayor número de pacientes desde el ingreso, permitió yugular el brote, incluso antes de dotar las habitaciones con presión negativa.
- La cepa de *M. bovis* multirresistente causaba también enfermedad en la población general

De acuerdo, hay que aislar precozmente a los pacientes con tuberculosis, pero ¿cómo conseguirlo?, ¿a quién y a cuántos aislar?

La baja sensibilidad de la tinción de esputo, la falta de sospecha por parte de los médicos y las formas atípicas de la enfermedad, particularmente entre los pacientes inmunocomprometidos, son algunas de las razones por las que una elevada proporción de pacientes con tuberculosis no son identificados y aislados durante las primeras horas del ingreso hospitalario.

Frente a ello, ciertas políticas agresivas de aislamiento respiratorio han acreditado eficacia en la prevención de la transmisión nosocomial de la tuberculosis. En un extenso y prolijo estudio, Blumberg y cols. demostraron una reducción de los ingresos de pacientes tuberculosos con retraso en el aislamiento del 34% al 5%, gracias a la puesta en práctica de criterios muy estrictos de aislamiento respiratorio. Sin embargo, estos autores reconocen que por cada caso con tuberculosis precozmente aislado hubieron de “sobreaislar” a otros 8 pacientes. El aislamiento de todos los pacientes con sospecha de tuberculosis no parece, en muchos ámbitos, práctico ni posible, al menos sin una definición concreta de lo que significa sospecha. Por ejemplo, Scott *et al.* refieren que en su hospital habría que aislar a 92 pacientes por cada caso de tuberculosis si todos los pacientes a los que se le solicitan cultivos para mycobacterias fueran considerados sospechosos de tuberculosis.

Por otra parte, en la decisión del aislamiento respiratorio el médico ha de considerar ciertos inconvenientes como la sensación de estigmatización y las reacciones adversas de índole psíquico que puede desencadenar en los pacientes, la reducción del número y la duración de los encuentros con los profesionales sanitarios, la incomodidad para los familiares y el coste de las mascarillas apropiadas. No obstante, la principal limitación para la decisión del aislamiento respiratorio suele ser la escasez de habitaciones individuales en los hospitales públicos (especialmente si, además, se les exigen las características específicas para el aislamiento respiratorio). Al médico enfrentado con esta decisión se le plantea un conflicto: aislar a la mayor parte de los pacientes con tuberculosis y, al mismo tiempo, evitar un excesivo “sobreaislamiento”. Sin duda, los límites de los términos “mayor parte” y “excesivo” de la frase anterior no están establecidos, pero dadas las consecuencias que puede suponer la demora en el aislamiento, parece obligada una alta sensibilidad. Entre los pacientes VIH+ la decisión, además, se ve matizada porque presentan mayor riesgo de enfermar de tuberculosis, suelen ingresar en las mismas salas del

hospital y, en ellos, la tuberculosis se presenta frecuentemente de forma atípica, incluso con radiografía de tórax normal.

En los últimos años varios investigadores han intentado buscar modelos basados en variables clínicas que permitan predecir qué pacientes van a ser diagnosticados de tuberculosis durante el ingreso hospitalario y cuáles no, con objeto de ayudar en la toma de decisiones. El grupo de Blumberg consiguió, de forma retrospectiva, encontrar ciertos factores predictivos de tuberculosis y construir un instrumento de decisión que les permitía disminuir la proporción de pacientes "sobreaislados" pero, de haber aplicado el modelo resultante, la sensibilidad en la detección de los pacientes con tuberculosis habría descendido al 80%, lo que consideraron como inaceptable. Recientemente Reed *et al.*, mediante un estudio de casos y controles, desarrollaron un modelo que les permitía reducir el "sobreaislamiento" (en su población sólo 28 de los 547 pacientes a los que se les solicitó cultivo de esputo, tuvieron finalmente tuberculosis). Consiguieron reducir la proporción de pacientes "sobreaislados", pero aún se mantuvo en 8,6 por cada caso. Otros autores han buscado, mediante diversas metodologías, construir herramientas de decisión pero, en general, la proporción de enfermos "sobreaislados" permaneció considerablemente elevada.

En el Hospital Ramón y Cajal hemos llevado a cabo un estudio prospectivo de cohortes en la población VIH+ ingresada en el hospital por motivos médicos. Buscamos variables clínicas predictivas de tuberculosis que nos permitieran, asignándole a cada variable una determinada puntuación, elaborar un modelo que ayudara en la toma de decisiones respecto al aislamiento respiratorio. El modelo resultante -integrado por los antecedentes de tratamiento tuberculostático previo correcto y la drogadicción parenteral, como variables predictivas negativas, y la presencia de adenopatías, síntomas constitucionales y bacilos ácido-alcohol resistentes en el esputo, como variables predictivas positivas- permitía una sensibilidad aproximada del 90% con un "sobreaislamiento" de 5,6 casos por cada paciente con tuberculosis correctamente aislado. Para obtener una sensibilidad mayor el número de pacientes aislados habría ascendido en exceso, lo que confirma la dificultad para obtener instrumentos de decisión eficientes. Sin embargo, encontramos que los especialistas en Enfermedades Infecciosas consiguieron seleccionar con mayor eficiencia el grupo de pacientes aislados ("sobreaislamiento" de 3,2 pacientes por cada caso de tuberculosis) manteniendo una sensibilidad superior al 95%. En nuestra opinión estos datos ponen de manifiesto cómo ciertos tipos de decisiones complejas, en ausencia de pruebas de labora-

Medidas

1. Asignación de responsabilidades a personas concretas respecto del diseño, puesta en práctica y evaluación del propio Programa, que debe estar escrito.
2. Evaluación periódica del riesgo de transmisión en las distintas áreas del hospital.
3. Desarrollo de protocolos y políticas de identificación, evaluación diagnóstica y tratamiento efectivo de los pacientes con tuberculosis.
4. Garantía del manejo apropiado de los pacientes ambulatorios con tuberculosis.
5. Garantía del aislamiento precoz de los pacientes con tuberculosis activa ingresados en el hospital.
6. Planificación adecuada de la citación posterior al alta hospitalaria.
7. Diseño, instalación, mantenimiento y evaluación de los sistemas de ventilación y dispositivos de ingeniería para reducir la exposición.
8. Desarrollo, puesta en práctica, mantenimiento y evaluación de un programa de protección respiratoria.
9. Utilización de precauciones de protección respiratoria en la realización de procedimientos que induzcan la tos.
10. Educación y entrenamiento de los trabajadores sanitarios acerca de los métodos de prevención de la transmisión y de los beneficios de los programas de cribaje.
11. Evaluación de los posibles episodios de transmisión de la tuberculosis, lo que incluye las conversiones del PPD epidemiológicamente relacionadas y los episodios de tuberculosis no identificados precozmente.
12. Coordinación de actividades con los departamentos de salud pública y atención primaria asegurando la notificación y seguimiento de cada caso.

torio suficientemente sensibles y específicas, pueden ser resueltas eficientemente por médicos experimentados. No obstante, en ámbitos en los que la decisión debe ser tomada por otros médicos, modelos simples, basados en variables clínicas disponibles en la sala de Urgencias, pueden obtener una aceptable sensibilidad y especificidad.

Otras preguntas relacionadas como ¿cuánto tiempo debe permanecer un enfermo tuberculoso bajo aislamiento respiratorio en el hospital?, ¿cuáles deben ser los criterios para excluir la tuberculosis y suspender el aislamiento respiratorio?, ¿qué efectos adversos psiquiátricos se asocian al aislamiento respiratorio y con qué frecuencia? o ¿con cuántas camas destinadas al aislamiento respiratorio debe contar un hospital en función de la incidencia y distribución de la tuberculosis en su área sanitaria? permanecen hoy sin respuestas adecuadas.

Tabla 2.
Elementos de un programa para el control de la transmisión de la tuberculosis

Afortunadamente, la disponibilidad de tratamientos antirretrovirales de alta eficacia ha permitido un respiro epidemiológico a nuestros hospitales. Sin embargo, la infección por el VIH continua siendo la principal condición asociada a la tuberculosis en nuestro entorno y los pacientes VIH+ comparten, no sólo las salas de hospitalización, sino también las consultas externas.

Siguiendo las recomendaciones de los CDC, toda institución debe contar con personas dedicadas y preocupadas por la tuberculosis, que elaboren las políticas de control y formación más adecuadas a su situación epidemiológica (tabla 2). Es imprescindible conocer que las medidas de control se establecen en tres niveles jerarquizados de mayor a menor importancia: medidas administrativas (encaminadas a disminuir el riesgo de exposición a paciente contagioso), medidas de ingeniería (dirigidas a evitar la diseminación de partículas infecciosas) y medidas de protección respiratoria.

Referencias

- Dooley SW, Tapper ML. Epidemiology of nosocomial tuberculosis. In: Wenzel RP. editor. *Prevention and control of nosocomial infections*. Third edition. Williams and Wilkins, 1997;257-394
- Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, Fujiwara PI, Crawford JT, Nivin B, et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276:1229-35
- Blumberg HM, Watkins DL, Berschling JD, Antle A, Moore P, White N, et al. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:658-63.
- Reed J, Susser E. Controlling tuberculosis in an urban emergency department: a rapid decision instrument for patient isolation. *Am J Public Health* 1997;87: 1543-7.
- CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43(RR-13):1-132.

Factores que intervienen en la adherencia a la quimioprofilaxis en prisión. Una propuesta para la promoción de la salud en el medio penitenciario

José Manuel Arroyo

Centro Penitenciario de Zaragoza

jmarroyo@nacom.es

Quimioprofilaxis/TITL y educación para la salud

Un porcentaje importante de los sujetos internados en prisión tienen indicación de realizar una QP/TITL, en 1996 sobre una muestra de 11.836 internos se observó que debiendo de realizarla el 26,3%, no se había iniciado este tratamiento en el 43,8 % de ellos, en su mayoría por negativa del sujeto. El porcentaje de QP/TITL que se completó una vez iniciado fue del 47,4%, el motivo fue el abandono en el 51,7% de los internos¹.

Algunas de las causas de esta preocupante situación hay que buscarlas en la interacción de factores individuales que tienen que ver con el perfil psicosocial del recluso y los que tienen que ver con la situación de encarcelamiento. La marginación social del delincuente y la inmersión en el mundo penitenciario dan lugar a la adquisición de unos valores subculturales propios, entre los que no son prioritarios los estilos saludables de vida. Promover comportamientos que favorezcan la salud entre los reclusos, como por ejemplo la realización correcta de la QP/TITL tendría muchos beneficios tanto para este grupo social como para el resto de la comunidad.

Al informar sobre conductas poco saludables, debemos tener en cuenta qué conocimientos o aprendizajes previos están influyendo en esos comportamientos. Si disponemos de las claves subculturales sobre las que se generan ciertos hábitos inadecuados, podremos contrarrestarlas con nuevas creencias capaces de motivar conductas beneficiosas.

En 1985 Leininger propone en su Teoría Cultural del Cuidado, el estudio de los valores culturales de los grupos sociales en los que se actúa como medida previa para intervenir en la promoción de la salud en estos colectivos² La OMS en 1995 recomienda "tener en cuenta la opinión de los internos para atender sus necesidades mediante estrategias efectivas de promoción de salud"³.

Metodología en la investigación de la adherencia a la QP/TITL

Las experiencias adquiridas por pertenecer al grupo social en el que uno se educó o en el que vive, determinan gran parte de las creencias y de las actitudes ante la vida y como consecuencia, influyen de manera importante en la conducta. Esta dimensión social de las ideas que todos tenemos, es lo que Moscovici⁴ llamó "Representaciones Sociales" que referidas a la salud y la enfermedad influirán de manera determinante en la puesta en marcha o el mantenimiento de comportamientos más sanos. Tradicionalmente la investigación cualitativa es la que más se ha utilizado para explorar las representaciones sociales en materia de salud. Entre los procedimientos utilizados en este tipo de metodología, nosotros utilizamos Grupos de Discusión para obtener algunas opiniones en el grupo social que forman los reclusos, que pueden emplearse para promocionar la adherencia a la QP/TITL en este colectivo, como por ejemplo:

- La idea de la salud propia no es vivida por los presos como algo importante, influye en ello el sentimiento de culpabilidad.
- En la cárcel "pesan otros problemas, antes que la salud" la idea de libertad en compañía de los familiares o amigos es la fuente de motivación más potente y ocupa el pensamiento de los reclusos la mayor parte del tiempo.
- Hay mucha desconfianza sobre toda la información que provenga de fuera de grupo de compañeros, entre los que se transmite una información casi siempre a través de la palabra. La información que proviene de la Institución, aunque esté vehiculada por los profesionales sanitarios es tomada con recelo.
- Los síntomas físicos son los indicativos de enfermedad con lo que es difícil convencer de la necesidad de un tratamiento preventivo como la QP.
- Las enfermedades son una fuente más de problemas y precisamente por ello, pueden saturar la capacidad de asimilar preocupaciones, a menudo el recluso prefiere ignorarlas en una estrategia de negación de una realidad que puede desbordar sus recursos de adaptación.
- La amistad es el valor más importante, por encima de la salud en palabras de los internos: "aunque haya riesgo de contagio no importa, uno se acerca si se trata de un amigo" (...) "los amigos cuidan de tu salud en la cárcel".
- La posibilidad de elección individual es un valor importante en prisión, poder decidir si tomar o

no un tratamiento o hacer o no una prueba es ejercitar una parte de la escasa libertad que se le permite tener a un recluso. Plantear por tanto una actividad de promoción de salud de manera no participativa, puede vivirse como una nueva experiencia de control dentro de la prisión por parte del recluso y ser por esto rechazada.

Una propuesta de actuación en promoción de la salud en el medio penitenciario

Dentro de los valores subculturales predominantes entre los reclusos un tratamiento como la QP/TITL tendrá un bajo índice de aceptación y subsiguientemente una baja adherencia. Por ello, investigando las claves subculturales que pueden ayudarnos a presentar este tratamiento como algo atractivo para los reclusos, podemos favorecer su aceptación. Elegimos una vía de comunicación mediante la imagen, utilizando un anuncio publicitario televisivo, se aseguraba así un acceso masivo de los sujetos al mensaje y permitía la reutilización periódica en sucesivas campañas de prevención. El guión y la realización de tres vídeos de aproximadamente dos minutos de duración sobre adherencia a la QP/TITL tuvieron en cuenta las representaciones sociales penitenciarias influyentes en la adherencia a este tratamiento, que básicamente consistieron en:

- Seguir el tratamiento evitará el posible contagio de TBC a los seres más queridos, la familia, los amigos.
- Además permitirá mantenerse en las mejores condiciones posibles de salud mientras dura la condena, para disfrutar después de la libertad con la familia y amigos

La imagen es un buen medio de comunicación entre la población penitenciaria frente al escrito, puesto que hay escaso hábito de lectura, es común un cierto aislamiento ante todo mensaje que no provenga de un entorno inmediato conocido, además el intercambio de las representaciones sociales se hace fundamentalmente mediante la palabra y el aprendizaje que utiliza las imágenes como soporte es más fácilmente recordado. En cualquier caso, siempre fuimos conscientes de que esta actividad era una más de las que podían impulsarse para la promoción de la salud en prisión en general, y del tratamiento quimioprofiláctico en particular, el objetivo último de estos vídeos era servir como herramienta para los miembros de los equipos que trabajan la educación para la salud en los Centros y así se decía en la guía de uso que se distribuyó con ellos⁵.

Tabla 1

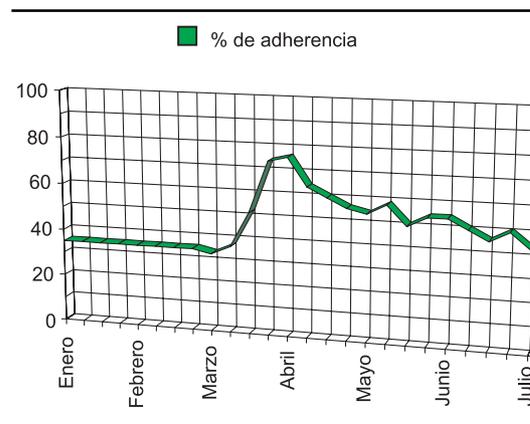
1ª Semana de	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Nº internos con indicación de quimio (100%)	20	20	27	25	24	24	23
Internos que demandan quimio n (%)	7 (35,0)	7 (35,0)	9 (33,3)	19 (76,0)	13 (54,1)	13 (54,1)	10 (43,4)

Observación en la primera semana de cada mes, de los internos que demandaban quimioprofilaxis en relación con los que tenían indicada esta medicación (n y %).

En 1996 se hizo un estudio piloto en al Prisión de Zaragoza para evaluar esta forma de transmisión de información en materia sanitaria con buenos resultados, se utilizó un solo vídeo emitido diariamente en el salón de televisión de la prisión, durante tres meses. Los índices de recogida de medicación aumentaron significativamente respecto a las cifras de línea de base (figura 1 y tabla 1).

En la actualidad se está desarrollando un trabajo de evaluación multicéntrico en ocho diferentes prisiones, empleando tres vídeos diferentes sobre adherencia a la quimioprofilaxis para ver el efecto que el márketing social puede tener en este campo.

Figura 1. Proporción de reclusos con indicación de quimioprofilaxis antituberculosa que demandaban el tratamiento. Centro Penitenciario de Zaragoza



Bibliografía

1. Fernández de la Hoz K. La tuberculosis en las prisiones españolas. Situación epidemiológica actual y perspectivas futuras. *Libro de Ponencias y Comunicaciones*. II Congreso de Sanidad Penitenciaria Barcelona 1998;211-6.
2. Alexander JE. Madeleine Leininger Cultural Care Theory. *Art and Science of Humanistic Nursing* 1989: 146-63.
3. Health in Prisons. *Health Promotion in The Prison Setting Summary Report on a WHO Meeting London*. 1995.

4. Moscovici S. Attitudes and opinions. *Annual Review of Psychology* 1963;14:231-60

5. Arroyo JM, Febrel M. Guía de Uso de los Vídeos de Promoción de la Salud. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria Ministerio del Interior. *Plan Nacional sobre el Sida*. Ministerio de Sanidad. Madrid 1999

Transmisión reciente de la tuberculosis en las prisiones de Madrid: Aportaciones para el control de la infección*

José Ignacio Fernández-Martín¹, Karoline Fernández de la Hoz², Susana Catalán³, Mercedes Alonso Sanz⁴, Fernando Chaves⁴

¹Servicio Médico Centro Penitenciario Madrid-2 de Alcalá de Henares. ²Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. ³Servicio Médico Centro Penitenciario Madrid-5 de Soto del Real. ⁴Servicio de Microbiología de Hospital 12 de Octubre de Madrid.

*Este estudio ha sido parcialmente financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)

Introducción

En los países desarrollados diversos colectivos tales como residentes en albergues, presos, vagabundos urbanos y otros, presentan altas tasas de tuberculosis (Tbc) y se han detectado en ellos brotes de esta enfermedad.

En estos grupos de riesgo, el empleo de métodos moleculares que complementan los estudios epidemiológicos convencionales, pone de manifiesto la existencia de transmisión activa de la Tbc en porcentajes más altos de lo previamente sospechado.

En el presente trabajo, se describen las característi-

cas de los pacientes con tuberculosis en la población penitenciaria de Madrid y se analiza, mediante investigación epidemiológica y RFLP de los aislados de *M. tuberculosis*, la posible transmisión de la enfermedad en esta población durante el período 1997-1999.

Pacientes y métodos

El período de estudio abarcó desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 1999 (3 años). Se realizó un estudio prospectivo que incluía a los pacientes con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* e internados en las prisiones de Madrid. Se cumplimentó un protocolo clínico-epidemiológico, con revisión de historia clínica y entrevista personal. La fuente de detección de casos fue el Servicio de Microbiología del hospital 12 de Octubre. Con el objeto de investigar la transmisión de la Tbc en esta población, se estudió la huella genética de los aislados microbiológicos de los pacientes. Se incluyeron en agrupaciones los pacientes cuyos aislados tenían: 1) idéntico patrón RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) con >6 bandas de IS6110, ó, 2) idéntico patrón RFLP con ≤5 bandas e idéntico patrón con la técnica de «spoligotyping».

Resultados

Se diagnosticaron 131 casos de Tbc (tasa estimada 622,8/100000 casos-año). Se estudió a 106 (80,9%) pacientes en los que se dispuso su aislado para estudio molecular. La edad media fue de 33,3 años (DE: 6,8), el 89,6% eran varones y el 13,3% inmigrantes. El 70% de los pacientes estaban coinfectados por el VIH, el 35,2% eran usuarios activos de drogas por vía parenteral (UDVP) y el 69,5% por vía no parenteral (UDNP). El 19% tenían antecedentes de Tbc previa. La tasa de resistencia pri-

maria a isoniacida fue del 1,2% y el retraso medio, en el diagnóstico, fue de $61 \pm 48,5$ días.

El 75% de los pacientes presentaba algún ingreso previo en prisión y la media de estancias previas era de $5,1 \pm 6,5$. El tiempo medio de permanencia en prisión, en los 2 años previos al diagnóstico, fue de $15,8 \pm 8,7$ meses.

Los pacientes estudiados fueron divididos en 2 grupos diferenciados según su situación frente al VIH. Se analizaron entonces las características de los mismos con el fin de detectar las variables que pudieran estar relacionadas, con significación estadística, con uno u otro grupo (Tabla 1).

El 43,4% de los pacientes estudiados se incluían en 12 agrupaciones. Se identificaron conexiones epidemiológicas en la mitad de los pacientes agrupados y se detectaron dos brotes epidémicos en uno de los centros penitenciarios. Aunque las variables de varón, UDNP y realizar actividades en el interior de la prisión presentaban un mayor riesgo para la transmisión de la Tbc, los valores no alcanzaron significación estadística (Tabla 2).

Discusión

El perfil clínico detectado es el de un paciente joven, varón, frecuentemente usuario de drogas y coinfectado en un alto porcentaje por el VIH. Además, se detecta un considerable retraso diagnóstico. Este trabajo identifica también una relación entre la infección por VIH y otra serie de variables estudiadas. De esta manera, en los pacientes de las prisiones de Madrid la coinfección por el VIH y Tbc parece estar asociada con ser UDVP, UDNP, tener episodios previos de Tbc e ingresos anteriores en prisión. Por el contrario, en los pacientes no infectados por el VIH la variable relacionada era la de ser inmigrante.

	VIH positivo		VIH negativo		Valor de p
	N=70	%	N=30	%	
Edad (media)	33,1±6,1		33,5±8,6		0,69
Sexo masculino	63/70	90%	26/30	86,6%	0,72
Inmigrante	2/70	2,8%	10/30	33,3%	0,0008
UDVP*	27/58	46,5%	4/24	16,6%	0,006
UDNP*	44/55	80%	12/26	46,1%	0,004
Rx tórax					
Patológica	55/65	84,6%	26/30	86,6%	0,59
Tbc previa	17/69	24,6%	2/30	6,6%	0,03
Localización pulmonar	56/70	80%	30/30	100%	0,13
Ingresos previos en prisión	46/55	83,6%	12/22	54,5%	0,01
Baciloscopia +	21/70	30%	10/30	33,3%	0,92

*En los 2 últimos años

Tabla 1.
Características de los pacientes estudiados en relación a su situación frente al VIH

Tabla 2.
Estudio de los factores
de riesgo asociados a
pertenencia a
agrupaciones

	Agrupación Sí N=46	Agrupación No N=60	OR	Valor de P
Edad (media)	33,9 ±7,7	32,8 ±6,1		0,56
Sexo masculino	44/46	51/60	3,88	0,10
Inmigrante	4/46	10/60	0,49	0,38
UDVP*	10/39	21/44	0,44	0,14
UDNP*	30/38	27/44	2,22	0,18
VIH+	29/42	41/58	0,92	0,28
Rx tórax				
Patológica	34/44	49/54	0,35	0,11
Tbc previa	5/43	14/57	0,40	0,16
Localización pulmonar	37/46	54/60	0,41	0,43
Baciloscopia +	13/46	18/60	0,95	0,92
Ingresos previos en prisión	26/35	32/42	0,90	0,94
Actividades**	27/34	24/36	1,93	0,35

*En los 2 últimos años. **Dentro de la prisión.

El porcentaje de pacientes incluidos en agrupaciones, es claramente inferior al detectado, en la misma población, por Chaves *et al.* en 1993-94. No obstante, sugiere que en las prisiones de Madrid se sigue produciendo transmisión reciente de Tbc. Por otra parte, la epidemiología convencional se mostró más eficiente que en población general donde los hallazgos son habitualmente pobres.

La aplicación de métodos moleculares en las prisiones, instituciones con gran prevalencia de Tbc, elevada densidad demográfica y altos porcentajes de transmisión reciente, tiene diversas implicaciones en el control de la Tbc. En combinación con estudios convencionales ayudan a identificar cadenas epidemiológicas de transmisión e, idealmente, podrían detectar factores de riesgo asociados a las mismas, sobre los que los programas de control deberían actuar específicamente.

Referencias

- Barnes PF, El-Hajj H, Preston-Martin S, Cave MD, Jones BE, Otaya M *et al.* Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *JAMA* 1996;275:305-7.
- Drobniewski F. Tuberculosis in prisons-forgotten plague. *Lancet* 1995;346:948-9.
- Chaves F. Contribución de las técnicas moleculares al estudio de la transmisión de la tuberculosis. *Rev Clin Esp* 1998;198:529-36.
- Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W *et al.* Transmission of tuberculosis in New York City -an analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994;330:1710-6.
- March F, Coll P, Guerrero RA, Busquets E, Caylà JA, Prats G. Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. *AIDS* 2000;14:525-35.