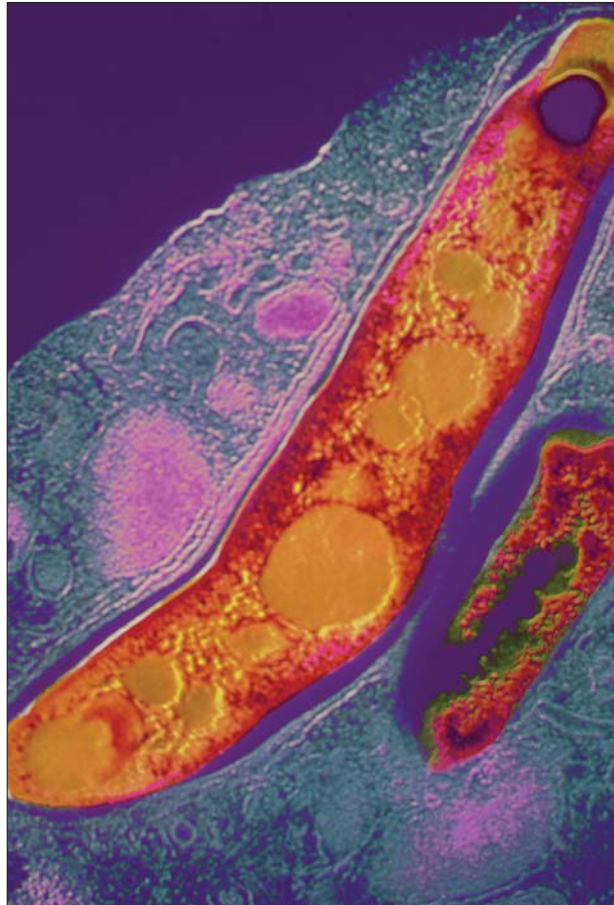


Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento

JOSÉ ANTONIO LOZANO

Farmacéutico Comunitario. Máster en Información y Consejo en la Oficina de Farmacia.



Con el nombre de tuberculosis se designa la enfermedad infecciosa causada por bacilos del género *Mycobacterium*, incluidos en el denominado complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*) y por otras especies de micobacterias oportunistas potencialmente patógenas para el hombre. El autor revisa la evolución histórica de la enfermedad, así como su patogenia, diagnóstico y tratamiento, con especial atención a la terapia farmacológica.

Durante toda su historia, la especie humana ha sido periódicamente atacada por diferentes microorganismos que han puesto en peligro su propia existencia. Aunque algunos de ellos como los agentes productores de la tuberculosis o la malaria llevan miles de

años causando millones de muertes anuales, ocasionalmente la emergencia o reemergencia de un microorganismo acaba ocasionando una inesperada y catastrófica pandemia de consecuencias impredecibles. Eso mismo ha ocurrido en el recientemente finalizado siglo XX

durante el cual a las viejas epidemias se han sumado dos inesperados cataclismos sanitarios. Uno de ellos es ya remoto, la pandemia de gripe que comenzó en 1918 y que en menos de 3 años causó la muerte de aproximadamente 25 millones de personas en todo el mundo.

La otra gran pandemia del siglo XX empezó hace menos de 20 años, cuando en el verano de 1981 un hombre homosexual fue atendido en Estados Unidos por una infección oportunista debida a una inmunodeficiencia grave no explicable con los conocimientos que se tenían hasta la fecha. Sorprende que el posteriormente identificado como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) haya podido llegar a extenderse de tal forma por el mundo en menos de dos décadas, causando tal número de infectados, enfermos y muertos. Asombra además porque no es un microorganismo que se transmita por vía aerógena o digestiva, sino sólo por la interrelación humana, lo que teóricamente debería hacer más lenta su expansión y diseminación en la comunidad. En la actualidad no existe ninguna parte del mundo que esté libre de este nuevo patógeno, cuyos efectos devastadores aún son difíciles de predecir para el futuro. Todo ello ha llevado a aceptar que esta terrible pandemia llevaba bastante más tiempo entre la especie humana, sobre todo en algunas zonas desfavorecidas del planeta como África subsahariana.

En realidad, si se hubiese diseñado un microorganismo que fuese capaz de comportarse como un auténtico amigo de *Mycobacterium tuberculosis* no hubiese salido tan perfecto como el VIH, capaz de atacar selectivamente matando o alterando en su función a aquellas células de nuestro sistema inmunitario capaces de defendernos de la agresión del bacilo de Koch.

En la actualidad ya se acepta que la más vieja enfermedad que afecta a la humanidad, la producida por la tuberculosis, y la más reciente pandemia instaurada en la especie humana, la producida por el VIH, están uniéndose de tal forma sus efectos patógenos que ya son la primera causa de muerte en extensas zonas del mundo, estimándose que importantes regiones de los países más pobres del planeta van a quedar literalmente desiertas de población joven en las próximas décadas por la asociación mortal de estos dos patógenos.

La tuberculosis sigue siendo en el nuevo milenio la enfermedad infecciosa humana más importante que

existe en el mundo, a pesar de los esfuerzos que se han invertido para su control en la última década. En realidad, la situación actual de la tuberculosis en el mundo es un fiel reflejo de las enormes diferencias económicas y sociales que existen entre los distintos países. Así, a pesar de su distribución universal y de su pésima situación epidemiológica, la gran mayoría de los países desarrollados consideran esta enfermedad como superada y han dejado de luchar contra ella. Sin embargo, la tuberculosis es un problema global y no podrá pensarse en su erradicación hasta que no desaparezca de la totalidad de la tierra. Los paí-

**El contagio con bacilos
farmacorresistentes
produce una tuberculosis
resistente que sólo
se diagnostica cuando,
después de 3-5 meses
de tratamiento,
se comprueba que éste
no ha sido efectivo**

ses industrializados, que han luchado eficazmente contra la tuberculosis en las últimas 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 enfermedad. 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 tuberculosis debido a la enfermedad que están trayendo los inmigrantes de zonas donde la tuberculosis todavía es endémica.

El tratamiento de la tuberculosis y las medidas de prevención actuales contra esta enfermedad son muy efectivas y han conseguido controlar la endemia en los países ricos, pero

estas medidas son caras y necesitan una estructura sanitaria costosa. Precisamente su alto coste ha impedido el uso correcto en los países pobres, llegando así a perder su efectividad.

Si el tratamiento de la tuberculosis no se hace correctamente, los bacilos pueden hacerse resistentes a los fármacos utilizados. El contagio con bacilos farmacorresistentes produce una tuberculosis resistente que sólo se diagnostica cuando, después de 3-5 meses de tratamiento, se comprueba que éste no ha sido efectivo. Entonces se hace preciso volver a empezar usando esta vez fármacos de mucha menos eficacia, más tóxicos y cuyo manejo necesita mucha experiencia por parte del médico. Esto conduce con frecuencia a que el enfermo fallezca o presente una tuberculosis crónica con capacidad de contagio para el resto de su vida.

En Cataluña, desde 1988 hasta 1993, hubo un importante aumento de la incidencia de la tuberculosis a causa del sida, pero a partir de 1994 se produjo un considerable descenso. La tasa correspondiente a 2000 es de 28 casos por cada 100.000 habitantes. Esta tasa es una de las más altas de Europa, y sólo es superada por Grecia y Portugal.

Se ha comprobado que la tuberculosis en Cataluña está fuertemente asociada a determinados grupos de individuos con factores de riesgo asociados como enfermos de sida, drogadictos, alcohólicos, indigentes, presos e inmigrantes de países pobres. El problema de muchos de estos enfermos es que no son capaces de cumplir correctamente con el tratamiento por vía oral, que tiene que ser tomado durante 60 o más meses y que no permite cometer errores, ya que con relativa facilidad aparecen bacilos resistentes.

Patogenia

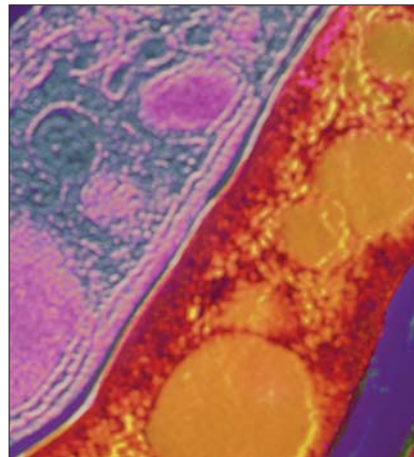
El contagio se produce habitualmente por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares «abiertas», es decir, conectadas con el exterior por un bronquio de drenaje. Al toser se generan aerosoles de pequeñas partículas líquidas (gotas de Flügge), en cuyo interior se encierran uno o dos bacilos. Al evaporarse queda tan sólo

el núcleo de bacilos que permanece flotando en el medio ambiente y se desplaza con las corrientes de aire pudiendo ser aspirado por otras personas. Las partículas de tamaño superior a 10 µm quedan retenidas en la barrera mucosa de las vías respiratorias superiores y son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar, pero las de menor tamaño (entre 1 y 5 µm) tienen la capacidad de llegar hasta los alvéolos y desencadenan la primoinfección.

Las otras posibles vías de contagio han dejado de tener importancia epidemiológica. La transmisión digestiva por la leche de vacas enfermas (*M. bovis*) está controlada gracias al procedimiento de pasteurización sistemático de la leche de consumo. Por tanto, el único reservorio relevante de *M. tuberculosis* causante del mantenimiento de la pandemia es el ser humano infectado.

En la mayoría de las ocasiones, los escasos bacilos que llegan hasta los alvéolos son fagocitados y destruidos por los macrófagos. Sólo un pequeño porcentaje de las personas infectadas (aproximadamente, el 10%) llegará a desarrollar la enfermedad; la mitad de ellos tempranamente, a los pocos meses de la infección, mientras que el otro 5% necesitará de un largo intervalo (a veces, de varias décadas) para que se produzca la reactivación endógena de lesiones aparentemente curadas que albergan en su interior micobacterias en condiciones metabólicas adversas pero potencialmente viables.

La aspiración de *M. tuberculosis* hasta los alvéolos desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas conocidas como primoinfección tuberculosa. En primer lugar, se produce un foco de alveolitis exudativa; los macrófagos eliminan un determinado número de micobacterias y si la invasión no ha sido masiva, muchas veces no se pasa esta fase local. Cuando la infección se propaga por las vías linfáticas intrapulmonares hasta los ganglios regionales paratraqueales o mediastínicos da lugar al llamado complejo bipolar (foco pulmonar y adenopatías). En esta fase es habitual que se produzcan pequeñas diseminaciones bacilares por vía hematógena a los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos, que por lo general suelen



controlarse localmente y que no tienen trascendencia clínica alguna.

En las 2-10 semanas posteriores a la infección se pone en marcha una respuesta inmunológica celular desencadenada por los antígenos de la membrana y del citoplasma de las micobacterias. Los macrófagos reconocen y procesan dichos antígenos y los muestran a los linfocitos T para que estimulen, mediante liberación de linfocinas, la transformación de un gran número de macrófagos en células que están altamente especializadas en la lucha contra las micobacterias (células epiteliales y gigantes de Langhans).

La aspiración de *M. tuberculosis* hasta los alvéolos desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas conocidas como primoinfección tuberculosa

Los linfocitos activadores de los macrófagos, las células epiteloides y las gigantes se sitúan concéntricamente para rodear e intentar destruir a los bacilos intrusos dando lugar al característico granuloma tuberculoso que al cabo de un tiempo se reblandece en su centro y deja un núcleo de necrosis caseosa. En muchos casos, este sistema defensivo controla totalmente la infección y una vez

cumplido su cometido se reabsorbe dejando tan sólo una pequeña cicatriz fibrosa que, para mayor seguridad, acostumbra a calcificarse. En estas circunstancias es posible que la primoinfección haya sido asintomática y que incluso no deje secuelas detectables en la radiografía de tórax; lo que sí queda es la memoria inmunológica que se pondrá de manifiesto con la prueba de la tuberculina y permitirá diferenciar los individuos infectados (tuberculina-positivos) de los no infectados (tuberculina-negativos). Así pues, según el balance inicial entre el sistema inmunitario del huésped y las micobacterias tuberculosas, se distinguen tres situaciones diferentes:

– *Exposición sin infección.* No se objetiva respuesta inmunitaria (reacción de la tuberculina negativa), no evidencia de enfermedad.

– *Infección sin enfermedad.* Reacción positiva a la tuberculina sin evidencia de enfermedad.

– *Enfermedad activa.* Síntomas y signos clinicoradiográficos y confirmación bacteriológica.

La tuberculosis posprimaria, también denominada secundaria o tuberculosis de tipo adulto, es la forma clinicoradiográfica más frecuente, aunque en general el individuo no tiene constancia de la primoinfección previa por haber sido ésta asintomática o poco aparente.

En algunos casos, sobre todo en los países con alta prevalencia de tuberculosis, la tuberculosis posprimaria se debe a una reinfección exógena pese al relativo grado de inmunidad del sujeto infectado. No obstante, lo más común es la reinfección endógena por micobacterias latentes capaces de resistir ocultas en el interior de algunas células, o en pequeños focos caseosos en condiciones metabólicas adversas en un continuo equilibrio con las defensas orgánicas, que se rompe tras muchos años por alteraciones, transitorias o persistentes, de la inmunidad.

De cualquier forma, la respuesta será distinta en el individuo reinfectado que en el previamente sano como ya puso de manifiesto Koch con un clásico experimento: si se inocula a un cobaya sano bacilos tuberculosos por vía subcutánea, se

forma en el punto de inoculación un absceso que posteriormente se ulcera, se infartan los ganglios linfáticos regionales y al cabo de pocas semanas el animal muere por diseminación generalizada de la tuberculosis. Si esta misma experiencia se realiza en un animal ya previamente tuberculizado, en lugar de una úlcera se forma una escara que cicatriza, no aparecen adenopatías y el animal no muere; es decir, que si sobrevive a la primera infección es capaz de presentar un cierto grado de resistencia frente a posteriores agresiones, lo que le permite, al menos, localizar la enfermedad e impedir su diseminación. Esto explica, en gran parte, las diferentes características de la primoinfección y de la tuberculosis posprimaria en el hombre.

Diagnóstico

A menudo, la primera sospecha de tuberculosis se basa en hallazgos radiológicos. Es más común la lesión apical; en una fase temprana de la reinfección es característica una densidad moteada. Sin embargo, todo infiltrado inexplicado en cualquier zona del pulmón puede deberse a tuberculosis. La rarefacción indica el inicio de la licuefacción y la cavitación. Las tomografías ayudan a visualizar las cavidades.

La identificación microscópica de bacilos ácidosresistentes es una buena evidencia de presunción, pero no excluye otras enfermedades por micobacterias. La demostración histológica de la formación de tubérculos en el pulmón o en otro tejido también es motivo de presunción por idénticas razones. La biopsia transbronquial por endoscopia suele facilitar el diagnóstico provisional cuando el esputo es negativo; sin embargo, una biopsia negativa no excluye el diagnóstico.

El diagnóstico definitivo requiere la identificación de *M. tuberculosis* o de *M. bovis* por cultivo. Puesto que *M. tuberculosis* tiene un crecimiento lento, es posible que no se obtengan resultados hasta después de 3-6 semanas. La mejor fuente consiste en la recogida del esputo por la mañana. Como alternativa puede obtenerse el esputo tragado durante la noche por medio de aspiración gá-

trica inmediatamente después de que el paciente se despierte y antes de que se levante. La muestra debe colocarse en un medio que contenga distintas concentraciones de isoniazida, estreptomina y, si es posible, otros antituberculosos para el estudio inicial de la sensibilidad. Un grado elevado de resistencia a la isoniazida, junto a la capacidad de formar catalasa, suele ser la primera evidencia de que la infección se debe a otras especies de micobacterias.

La prueba de la tuberculina es otro método que supone una impor-

Mycobacterium tuberculosis da lugar a poblaciones heterogéneas y mutantes por lo que el tratamiento debe hacerse con terapéutica combinada, nunca un solo fármaco, para evitar la selección de mutantes resistentes

tante ayuda diagnóstica. El producto estándar para la prueba, el derivado proteico purificado (PPD), se estabiliza al incluir un detergente polisorbato en el diluyente. La tuberculina de baja potencia (una unidad de tuberculina o UT) es útil cuando se supone un alto grado de hipersensibilidad como en los niños pequeños. La mayoría de los datos epidemiológicos se basan en 5 UT (potencia intermedia). El PPD de alta potencia tiene 250 UT. El antígeno puede aplicarse mediante escarificación (Pirquet) y por método de punción múltiple y de Heaf, pero el procedimiento más satisfactorio es la administración intradérmica cuidadosa (prueba de Mantoux). Una induración palpable (no eritema) superior a 10 mm 48 horas después de la administración de 5 UT con la técnica de Mantoux es diagnóstica de infección tuberculosa, aunque no necesariamente de tuberculosis activa. Una reacción menor (5 a 9 mm

de induración) se considera dudosa y puede deberse a la infección por otras micobacterias. Muchos pacientes con tuberculosis activa no reaccionan a 5 UT, mientras que algunos enfermos gravemente afectados con tuberculosis demostrada, inicialmente no reacciona a 250 UT; en general, la prueba se positiviza con la mejoría clínica. Por tanto, una prueba de tuberculina negativa no excluye el diagnóstico de tuberculosis.

Tratamiento

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pueden clasificarse en tres grupos:

– *Fármacos de primera elección.* Son fármacos que tienen un grado máximo de eficacia combinado con una toxicidad aceptable. Con ellos pueden tratarse con éxito la gran mayoría de los pacientes y figuran en todas las pautas de tratamiento inicial de la tuberculosis. Se incluyen en este grupo: rifampicina, pirazinamida, isoniazida, etambutol y estreptomina.

– *Fármacos de segunda línea.* Son fármacos que, en principio, tienen una eficacia más limitada y su balance de beneficio/riesgo es menos satisfactorio que los de primera elección. En todo caso, con cierta frecuencia, es necesario recurrir a ellos por la aparición de resistencias o por factores propios del paciente. Figuran en este grupo: etionamida, ácido paraminosalicílico, cicloserina, amikacina, capreomicina y rifabutina.

– *Nuevos medicamentos utilizables en el tratamiento de la tuberculosis.* Pertenecerían a esta categoría fármacos ya conocidos y utilizados en el tratamiento de otras enfermedades infecciosas pero que también han demostrado actividad frente al *Mycobacterium tuberculosis*. Son medicamentos que, aunque en principio puedan haber sido enfocados hacia otras indicaciones, la aparición de cepas multirresistentes han obligado a valorar su utilización en el tratamiento de la tuberculosis. En esta categoría se podrían incluir fármacos como ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulánico, clofazimina, macrólidos, etc.

Mycobacterium tuberculosis da lugar a poblaciones heterogéneas y mutantes por lo que el tratamiento debe hacerse con terapéutica combinada, nunca un solo fármaco, para evitar la selección de mutantes resistentes. La segunda premisa es que la duración del tratamiento debe ser lo suficientemente prolongada como para eliminar todas las poblaciones bacilares.

Si unimos estas dos premisas (utilización de varios fármacos y tratamiento prolongado) es fácil deducir que uno de los mayores problemas que plantean estas pautas es el cumplimiento. En este aspecto, el farmacéutico puede desempeñar un papel de gran importancia.

Actualmente se admite que en una tuberculosis inicial (pacientes que no han tenido nunca tratamiento previo o que lo recibieron durante menos de un mes) la pauta de elección es la combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante los dos primeros meses. Durante los 4 meses siguientes deberán utilizarse isoniazida más rifampicina. Siempre que sea posible se utilizarán las asociaciones galénicas que existen en el mercado para mejorar el cumplimiento.

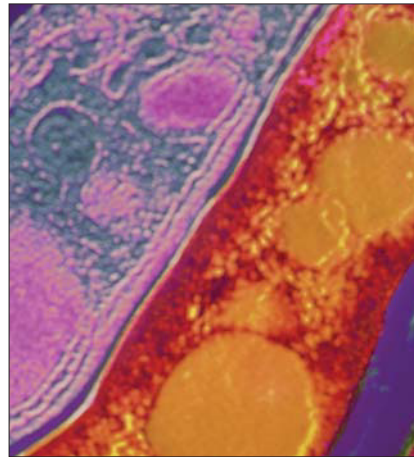
Hasta hace no mucho tiempo se seguía una pauta de 9 meses de duración, pero parece suficientemente admitido que la pauta de 6 meses es preferible debido a la creencia de que existe una baja resistencia primaria, así como por el mayor poder bactericida, menor tasa de resistencias adquiridas, menor exposición a los efectos tóxicos del tratamiento, mejor cumplimiento y menor coste.

Evidentemente, ésta es una pauta estándar que admite muchas variantes por distintas circunstancias, pero en la que no podemos entrar en detalles. Así, por ejemplo:

– Cuando no puede utilizarse la asociación triple por contraindicación o reacciones adversas a algunos de los tres fármacos, deberá sustituirse el fármaco implicado por etambutol.

– Cuando no pueda utilizarse isoniazida conviene utilizar etambutol más pirazinamida más rifampicina durante 2 meses, seguidos de etambutol más rifampicina durante 10 meses.

– Cuando no pueda utilizarse



rifampicina conviene emplear etambutol más pirazinamida más isoniazida durante 2 meses, seguidos de etambutol más isoniazida durante 10 meses.

– Cuando no pueda utilizarse pirazinamida conviene utilizar etambutol más rifampicina más isoniazida durante 2 meses, seguidos de isoniazida más rifampicina durante 7 meses.

Una característica importante a tener en cuenta en la infección por *M. tuberculosis* es su capacidad para generar resistencias bacterianas

– Cuando no puedan utilizarse isoniazida ni rifampicina el régimen alternativo utilizado debe mantenerse por un período de 18-24 meses.

En enfermos sospechosos de no cumplir el tratamiento correctamente puede emplearse una pauta intermitente consistente en la administración estrechamente supervisada, dos o tres veces por semana de los mismos fármacos utilizados en la pauta diaria a dosis diferentes. Esta forma de tratamiento está especialmente indicada en pacientes poco colaboradores como alcohólicos, drogadictos o enfermos mentales. Todas estas pautas deben modificarse de acuerdo con las circunstancias perso-

nales en embarazo, lactancia, niños, pacientes con insuficiencia renal o hepática y pacientes con hipersensibilidad a alguno de los fármacos.

Quimioprofilaxis

Puede ser primaria, que es la que tiene por objetivo evitar la primera infección tuberculosa en personas con riesgo de contagio, y secundaria, que es la que pretende evitar que el infectado desarrolle la infección tuberculosa.

La isoniazida es un fármaco muy eficaz para la prevención de la tuberculosis activa logrando reducir entre un 60-98% la tasa de enfermedad activa en pacientes con conversión tuberculínica confirmada. Siempre que se haya descartado la enfermedad, la quimioprofilaxis se realiza una sola vez en la vida del individuo durante 6 meses excepto en los portadores del VIH en los que su duración se prolonga hasta 12 meses.

Se considera que la quimioprofilaxis tiene una indicación absoluta en aquellos casos en los que la probabilidad de desarrollar la enfermedad sea elevada, ya que en estos pacientes el beneficio de instaurar la quimioprofilaxis supera claramente a los posibles riesgos que comporta.

Aparición de resistencias

Una característica importante a tener en cuenta en la infección por *M. tuberculosis* es su capacidad para generar resistencias bacterianas. Existen cuatro tipos de resistencias:

– *Primaria verdadera*. Mutantes naturales, por mutaciones cromosómicas naturales e irreversibles surgen espontáneamente en bacilos nunca expuestos a fármacos, a partir de un determinado número de bacilos y es variable según el fármaco.

– *Adquirida*. Es una selección de mutantes por tratamientos incorrectos. Cuando se indica un tratamiento con un solo fármaco o asociaciones de dos fármacos a un paciente que tiene resistencia a uno de ellos, se seleccionan los bacilos resistentes por mutación espontánea y pasan a constituir una nueva población bacilar, ahora resistente a los dos fármacos administrados. Este tipo de resistencia es cromosómico, definitivo e irreversible, por tanto, cualquier fármaco que se haya administrado incorrectamente queda invalidado para siempre.

Para evitar la resistencia secundaria es necesario asegurar siempre el uso de una correcta asociación de fármacos que no se hayan empleado anteriormente o que, si se utilizaron, haya sido en asociaciones correctas.

– *Transmitida*. Es una infección exógena con organismos resistentes de otros pacientes. Es especialmente frecuente en pacientes VIH, poblaciones marginales y países donde no existen programas de salud pública en la lucha contra la tuberculosis, favoreciendo situaciones de resistencia adquiridas con la posterior programación de cepas multirresistentes.

– *Resistencia inicial*. De mecanismo oscuro, no muy aclarado, parece que presentan resistencia al tratamiento desde el comienzo.

Solamente aquellos que no han sido infectados por *M. tuberculosis* deben ser vacunados, es decir, los que son tuberculina negativos (respuesta al Mantoux de 0,4 mm), aunque los niños de 3 meses pueden ser vacunados sin necesidad de realizar el test previamente

Vacunación

La vacuna BCG, que ha sido ampliamente utilizada desde 1921, ha contribuido de forma limitada al control de la enfermedad principalmente por dos motivos. Primero, porque su eficacia protectora varía considerablemente en las diferentes regiones, pudiendo oscilar entre un 0 y un 80%. Segundo, porque cuando es efectiva, consigue un alto grado de protección frente a la infección primaria, que es muy grave pero no es una forma infecciosa, y en cambio, da poca o ninguna protección frente a las formas posprimarias de la enfermedad debido a la reactivación endógena o a la reinfección exógena responsables de la transmisión.

Solamente aquellos que no han sido infectados por *M. tuberculosis* deben ser vacunados, es decir, los que son tuberculina negativos (respuesta al Mantoux de 0,4 mm), aunque los niños de 3 meses pueden ser vacunados sin necesidad de realizar el test previamente. Las personas que han recibido vacunación con BCG deben revacunarse sólo si son tuberculina negativos. Puesto que la BCG es una vacuna con microorganismos vivos puede ser causa de complicaciones en individuos inmunodeprimidos, por consiguiente, no debe administrarse a gente con infección sintomática por VIH.

Debido a los inconvenientes de la BCG, se están haciendo esfuerzos para desarrollar vacunas alternativas, particularmente aquellas que pudieran ser administradas a personas infectadas a fin de prevenir la enfermedad posprimaria. Estos intentos son facilitados por los recientes avances en el conocimiento de la respuesta inmunitaria y la capacidad de clonar antígenos específicos y manipular la estructura genética de la micobacteria. □