

Tuberculosis en grupos de riesgo

Jose María Kindelán Jaquotot, Facultativo Especialista de Area. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Clara Natera Kindelán, Facultativo Especialista de Area. Servicio de Medicina Interna. Hospital Alto Guadalquivir. Andujar. Jaén.

RESUMEN

La tuberculosis sigue teniendo actualidad y sigue siendo un grave problema de Salud Pública. El declive en nuestro país de sus tasas de incidencia anuales se ha debido en gran parte a la mejoría de las condiciones sociales y sanitarias y secundariamente, a la disponibilidad de tratamientos cada vez más eficaces. Sin embargo, nuevas situaciones epidemiológicas hacen que sigan existiendo serias dificultades para el control adecuado de la tuberculosis: la infección por VIH/SIDA y la inmigración. Además, recientemente se presentan nuevos escenarios de inmunodepresión yatrogénica donde la tuberculosis es más frecuente o atípica: el trasplante y el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Es necesario identificar adecuadamente estas situaciones y grupos de riesgo especiales, para llegar a un diagnóstico precoz y realizar su adecuado tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis. Factores de Riesgo. Grupos de Riesgo.

ABSTRACT

Tuberculosis is still current today and is still a serious problem of Public Health. The decline of its annual rates of incidence in our country has been mainly due to the improvement of social and sanitary conditions, and secondarily, to the availability of a treatment which is more and more effective. However, there are still serious difficulties to control tuberculosis adequately because of the existence of new epidemiological situations: the HIV / AIDS infection and immigration. Besides, new scenes of iatrogenic immunodepression where tuberculosis is more common or atypical are recently presented: the transplant and the use of inhibitors of the factor of tumorous necrosis.

It is necessary to adequately identify these situations and special risk groups to be able to reach a prompt diagnosis and carry out a suitable treatment.

KEY WORDS: Tuberculosis. Risk factors. Risk groups.

Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 3-10.

Introducción

La tuberculosis humana (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa conocida desde la antigüedad, producida por *Mycobacterium tuberculosis*. A pesar de disponer en la actualidad de tratamientos adecuados para curarla, los datos epidemiológicos reflejan una situación muy lejana de conseguir su erradicación mundial. La OMS, estimaba en 8.8 millones de nuevos casos en el año 2002, de los que 3.9 millones eran bacilíferos. Cada año, casi dos millones de personas fallecen a causa de la

tuberculosis, a pesar de que se dispone de tratamientos baratos que son eficaces hasta en el 95% de los casos¹. Entre 2000 y 2020, la OMS estima que otros cerca de mil millones de personas contraerán la infección de la tuberculosis; doscientos millones de personas enfermarán a causa de la tuberculosis; y ésta cobrará como mínimo 35 millones de vidas.

La pandemia de TB tiene un reparto muy desigual, afectando predominantemente a zonas con escasos recursos socioeconómicos (los llamados eufemísticamente “países en vías de desarrollo”) y a las clases

sociales más desprotegidas (“bolsas de pobreza”).

En el último informe de la OMS² del 24 de marzo del 2005 se analizan los datos de diez años (1994–2003) y se proponen nuevas estrategias para alcanzar los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) relativos a TB. Las tres principales metas propuestas son: 1) para 2005, detectar el 70% de los nuevos casos bacilíferos y tratar con éxito el 85% de esos casos; 2) para 2015, haber detenido y comenzado a reducir la incidencia; 3) entre 1990 y 2015, reducir a la mitad las tasas de prevalencia y de mortalidad de la TB.

La TB incide con mayor frecuencia en personas de niveles socioeconómicos débiles y especialmente si presentan algún factor de riesgo asociado: diabetes, insuficiencia renal crónica, silicosis, neoplasias, desnutrición, gastrectomía, o el tratamiento esteroideo prolongado.

El tratamiento estándar de la TB inicial en nuestro país está bien establecido desde hace años: dos primeros meses de terapia intensiva con tres fármacos, rifampicina (R), isoniazida (H) y pirazinamida (Z); y posteriormente 4 meses más de mantenimiento con dos fármacos, R y H; referida como pauta 2RHZ/4RH.

La denominación “Grupos de Riesgo Especial” hace referencia a aquellos colectivos y situaciones específicas en las que la TB se presenta con una incidencia significativamente mayor que en la población general, su clínica es diferente, y su tratamiento deberá ser distinto del estándar previamente establecido.

Dentro de estos “Grupos de Riesgo Especial” merece la pena señalar varias situaciones:

a) la TB en el infectado por VIH y en el inmigrante: por su grave impacto numérico, su repercusión en el ámbito de la salud pública y en la eficacia de los Programas de Control de Tuberculosis;

b) por otro lado, la TB que se presenta en estados de inmunodepresión severa inducidos yatrogénicamente, como por ejemplo en el trasplante o, más recientemente, con el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α);

c) por último, tendrían un apartado de consideración individual, aquellas otras situaciones en las que el acúmulo de factores de riesgo define el “Grupo de Riesgo Especial” como ocurre en instituciones penitenciarias: comunidad cerrada con un porcentaje significativo de paciente VIH, ADVP, inmigrante, alcoholismo o marginación y nivel económico bajo.

En esta revisión analizaremos con mayor detenimiento los Grupos de Riesgo Especial de mayor impacto (VIH/SIDA e inmigración) y los de mayor novedad (trasplante y uso de inhibidores de anti-TNF).

Tuberculosis y VIH/SIDA

El VIH/SIDA y la tuberculosis forman una combinación letal, de modo que cada enfermedad acelera la progresión de la otra. El VIH favorece la progresión de infección tuberculosa primaria a enfermedad activa, y es el factor de riesgo más poderoso que se conoce para la reactivación de infección tuberculosa latente en enfermedad activa. La mejor forma de controlar la TB en estos colectivos es el tratamiento adecuado de la infección por VIH⁴.

España es el país de la Unión Europea que más casos de SIDA tiene, y la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) es la práctica de riesgo más frecuente. La tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades oportunistas indicativas de SIDA más frecuentes, diagnosticándose en el 28,2% de los casos SIDA en 2004^{5,6}.

¿Cuáles son los problemas específicos de la TB en el VIH?

1. Mayor incidencia que en la población no VIH

La infección por VIH es un potente factor de riesgo para el desarrollo de TB. Teniendo en consideración que la TB es una enfermedad potencialmente prevenible, se recomiendan dos intervenciones:

a) Profilaxis. Se ofertará tratamiento con isoniazida durante 6 ó 9 meses a casos de la Infección Tuberculosa Latente (ITL) definida por presentar un test tuberculínico positivo; o en casos de exposición reciente a un caso con TB pulmonar activa.

b) Búsqueda activa de casos y tratamiento precoz de los detectados. La búsqueda se hará especialmente en pacientes con sintomatología respiratoria crónica, y en aquellas situaciones de habitabilidad en régimen comunitario o núcleos cerrados con hacinamiento.

2. La clínica atípica

La clínica de la TB en la población general suele ser poco específica, más aún en los pacientes con infección por el VIH en los que es frecuente encontrar formas de presentación atípica. Si a pesar de la infección por el VIH, la cifra de linfocitos CD4+ es normal, la clínica de la TB será la habitual de las formas respiratorias: tos prolongada, fiebre o febrícula, sudoración nocturna, pérdida de peso, test tuberculínico positivo y radiología de tórax patológica con infiltrado-cavitación. Por el contrario, si la TB incide en pacientes VIH con cifras bajas de linfocitos CD4+, son frecuentes las localizacio-

nes extrapulmonares (ganglionares, hepáticas, meníngeas, etc.) o diseminadas (afectación de dos o más órganos o miliar).

3. Dificultad en el diagnóstico

El test tuberculínico tiene escasa utilidad en el despistaje de la TB activa, dado que en enfermos VIH+ resulta negativo en el 75% de los casos. Siempre se debe procurar el diagnóstico cierto de cualquier TB, al que se llegará a través del estudio microbiológico con el cultivo positivo e identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier muestra biológica; la baciloscopia, radiología y anatomía patológica, son herramientas muy útiles para realizar aproximaciones diagnósticas (probables o posibles). Es muy aconsejable la realización sistemática y rutinaria de antibiograma para poder descartar mono o multiresistencias a fármacos de primera línea. En la infección por VIH, al predominar las formas clínicas extrapulmonares, frecuentemente sólo podemos llegar a un diagnóstico empírico (FOD, formas ganglionares abdominales, etc.).

4. La dificultad de tratamiento de la TB

La TB suele incidir en pacientes con infección por VIH complejos: trastornos de la personalidad, bajo nivel sociocultural, coinfección por virus de hepatitis C y de hepatitis B, consumo de drogas y alcohol, abandonos de tratamiento previos, falta de adherencia a tratamiento antirretroviral. Por ello el abordaje del problema va mucho más allá de la simple prescripción de fármacos⁷.

a) "Aislamiento respiratorio". Es preciso indicar este tipo de aislamiento a todo paciente en el que por su sintomatología clínica o hallazgos radiológicos se sospeche TB pulmonar o laríngea, siendo imprescindible en este último caso o en la tuberculosis pulmonar cuya baciloscopia sea positiva. Deberá mantenerse hasta completar al menos 2-3 semanas de tratamiento en los casos iniciales, o hasta la recepción de baciloscopias seriadas negativas en los casos de recidiva.

b) "Tratamiento farmacológico". La pauta de tratamiento será básicamente la misma que en los no infectados por el VIH pero teniendo en cuenta la posible interacción de las rifamicinas y los antirretrovirales y que frecuentemente se requerirá mantener el tratamiento durante al menos 9 meses: 2RHZ/7RH. En la tabla I se indican las pautas de tratamientos alternativos en caso de que por intolerancia, toxicidad o resistencias no pueda utilizarse alguna de los fármacos indicados de primera línea. R es un potente inductor enzimático y puede modificar niveles plasmáticos de algunos fármacos de uso frecuente. Especialmente debe recordarse

Tabla I

Pautas de tratamiento alternativas en tuberculosis en casos de intolerancia, toxicidad o resistencias³

Fármaco no utilizable	Fase Intensiva	Fase de mantenimiento
H	2 meses RZE	10 meses RE
R	2 meses HZE	10 meses HE
Z	2 meses RHE	7 meses RH

H: Isoniazida; R: Rifampicina; Z: Pirazinamida; E: Etambutol

que los niveles de metadona disminuyen de forma significativa con el uso de R, pudiendo provocar un síndrome de abstinencia a opiáceos, hecho que se obviará si subimos la dosis de metadona concomitante con R en al menos un 1/3 de la basal.

c) "Administración del tratamiento": El tratamiento deberá suministrarse directamente observado (TDO) para todos los casos de TB en VIH y especialmente en incumplidores, recidivas, abandonos previos o resistencias. Deberán establecerse las medidas necesarias para un adecuado y conjunto seguimiento de estos enfermos entre Atención Primaria y Atención Especializada⁸.

5. La dificultad de tratamiento antirretroviral en el paciente con TB

La TB es una enfermedad oportunista indicativa de SIDA, por lo que, independientemente de la cifra de CD4 está indicado el tratamiento antirretroviral (TAR). Sin embargo, hay que analizar previamente varios aspectos:

a) Interacciones de R con antirretrovirales. Las rifamicinas son fármacos esenciales en el tratamiento antituberculoso. R es un potente inductor del citocromo P 450, vía que utilizan también muchos otros fármacos, entre los que se encuentran la mayoría de los antirretrovirales, a los que metabolizará rápidamente. Por otro lado, algunas familias de antirretrovirales (los inhibidores de la proteasa y los no análogos de nucleósidos) pueden modificar sustancialmente el metabolismo y las concentraciones plasmáticas de las rifamicinas. Esta doble interacción restringe severamente las posibles pautas de tratamiento simultáneas en un mismo enfermo. En estos momentos la pauta de tratamiento antirretroviral recomendada en pacientes con TB incluiría 2 Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Aná-

logos de los Nucleósidos (ITIAN) y un No Análogo de los Nucleósidos (ITINAN), Efavirenz (tabla II).

b) Síndrome de reconstitución inmune⁹.

La implantación simultánea de TAR y tratamiento antituberculoso puede desencadenar una reacción paradójica con empeoramiento clínico del cuadro en más de la tercera parte de los enfermos, siendo necesario en ocasiones el uso de esteroides. Se ha observado una significativa disminución de su incidencia cuando se secuencian ambos tratamientos, por lo que se recomienda comenzar TAR al menos 4 y 8 semanas después del inicio de la terapia antituberculosa.

c) Urgencia en el inicio de TAR.

La urgencia en comenzar tratamiento antirretroviral es excepcional. Como norma se acepta que en los pacientes que en el momento del diagnóstico de TB presentan 500 o más linfocitos CD4+/ml podrán esperar a completar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el TAR. Enfermos con TB y cifras de CD4+ entre 200 y 500/ml, podrán comenzar TAR cuando completen los 2 primeros meses de tratamiento antituberculoso. Finalmente, en los pacientes severamente inmunodeprimidos, el TAR se implantará tan pronto como sea posible, dejando pasar al menos 2-3 semanas desde el inicio del tratamiento antituberculoso.

Tabla II

Recomendaciones actuales para el uso concomitante de rifamicinas y fármacos antirretrovirales⁷

Fármaco antirretroviral		Uso concomitante con	
		R	Rb
IP	SQV	No	No
	SQV + RTV	Posiblemente	Posiblemente
	RTV	Probablemente	Probablemente
	IDV	No	Sí
	NFV	No	Sí
	AMP	No	Sí
ITINAN	NVP	Posiblemente	Sí
	EFV	Probablemente	Probablemente

R: Rifampicina; Rb: Rifabutin.
 IP: Inhibidores de la Proteasa; SQV: Saquinavir; RTV: Ritonavir;
 IDV: Indinavir; NFV: Nelfinavir; AMP: Amprenavir;
 ITINAN: Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósidos; NVP: Nevirapina; EFV: Efavirenz.

Tuberculosis en inmigrantes

El declive anual en las tasas de incidencia de TB se ha frenado especialmente por dos factores nuevos y emergentes consecutivamente: la infección por VIH y la inmigración. *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo sin fronteras por lo que en los países de renta elevada es un problema emergente la importación de tuberculosis con la inmigración procedente de otros países con rentas bajas y alta prevalencia de la enfermedad¹⁰.

Un alto porcentaje de las tuberculosis declaradas en nuestro país durante 2004 ocurrieron en inmigrantes. Sin embargo, su distribución provincial es muy desigual, dependiendo lógicamente de la densidad de la inmigración en esas mismas provincias. En grandes ciudades como Barcelona (Ciudad Bella) o Madrid, la TB en inmigrantes puede representar el 32.5% y el 24.9% del total de casos declarados en el 2001. Provincias más pequeñas como Almería tienen una tasa elevada (28.13/100.000 habitantes en el 2004) por la influencia de localidades con alta inmigración como la zona de El Ejido¹¹.

Se cuestiona si la TB del inmigrante es una reactivación de una infección antigua adquirida en su país de

origen o, por el contrario, es una rápida evolución a enfermedad de una reciente infección en España. Es probable que la TB en inmigrantes procedentes de países con alta prevalencia de esta enfermedad (Europa del Este, área subsahariana o hispanoamericanos), se deban a reactivaciones de TB importadas, poniéndose de manifiesto durante los cinco primeros años de estancia en España¹².

Por el contrario, en los nacidos en área de baja prevalencia de TB, es de sospechar que la TB haya sido adquirida al llegar al lugar de recepción. Se sabe que a partir del quinto año de residencia en nuestro país, la incidencia de nuevos casos de TB en inmigrantes es similar a la encontrada entre autóctonos con similares características socioeconómicas y datos de epidemiología molecular, parecen demostrar que un gran número de TB en inmigrantes se adquieren en nuestro país, y en ello influye de forma prioritaria las malas condiciones de acogida, sociales (hacinamiento, ilegalidad, malnutrición), laborales (“ilegales”) y sanitarias en las que se encuentran. Y en sentido inverso, no parece que la

transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* de inmigrantes a autóctonos tenga una relevancia significativa como problema de salud pública.

Determinadas regiones de origen de inmigrantes que llegan a nuestro país se caracterizan por presentar unas tasas elevadas de resistencia primaria a Isoniazida, (superiores al 4%), hecho que tendrá especial relieve en relación a la pauta de tratamiento de la enfermedad elegida y/o al tratamiento de de la ITL¹³.

La clínica de TB pulmonar del inmigrante es similar a la que se presenta en el nativo (tos crónica, síndrome constitucional, febrícula y/o hemoptisis), aunque en esta población se observan con mayor frecuencia formas de TB extrapulmonares. Como la prevalencia de infección VIH en la población general de estos colectivos es muy alta, en todo caso de TB en inmigrante de éstas zonas, nunca debe olvidarse descartar la coinfección de TB y VIH.

¿Cuáles son los problemas específicos de la TB en inmigrantes?

1. Mayor incidencia

El conocimiento de una mayor incidencia de TB en inmigrantes debe aumentar la perspicacia y sensibilidad del facultativo para realizar un despistaje y diagnóstico rápidos: "Pensar en tuberculosis".

La primera línea de trabajo será el diagnóstico precoz y tratamiento de todos los casos de **tuberculosis activa** mediante la realización de los baciloscopias, cultivo de esputo y de radiología de tórax en todos los pacientes con sintomatología respiratoria (especialmente en tosedores crónicos), cuadro febril o síndrome constitucional. Los casos con cultivo positivo deberán disponer de antibiograma.

La segunda línea de trabajo será conseguir que **completen el tratamiento**.

La tercera línea de trabajo será la realización adecuada de un **estudio de contactos** (especialmente cuando el caso fuente sea bacilífero), mediante la realización de radiología y test tuberculínico (que deberá interpretarse adecuadamente), y valorar la indicación de tratamiento de la ITL teniendo en cuenta el lugar de origen del paciente y la posibilidad de resistencia a H. Si no pudiera indicarse H la alternativa sería R, estando indicada sólo para situaciones excepcionales la opción de RZ¹⁵ (tabla III). Desde el punto de vista de salud pública, la realización indiscriminada del test tuberculínico a toda la población inmigrante no parece ser una herramienta eficaz para prevenir la TB dada la elevada prevalencia de infección (ITL) en la mayoría de los países en vías de desarrollo.

2. Marginalidad y barreras culturales

Posiblemente una forma de disminuir el riesgo de TB es mejorar las condiciones de vivienda y de integración social, con lo que posiblemente se dificultaría también la aparición de brotes de TB en estos colectivos. La dificultad del idioma y otros aspectos culturales, debe resolverse a través de colaboradores, líderes de grupos, mediadores de salud y ONGs. Las diferentes administraciones autonómicas deberán establecer acuerdos con estos grupos para facilitar la atención sanitaria y la adherencia a tratamiento.

3. Movilidad

La movilidad territorial es un hecho habitual en la inmigración. Esta característica dificulta el seguimiento del paciente y la cumplimentación total del plan previsto, que tiene el perfil de riesgo de mala adherencia en tratamientos crónicos: muy prolongado (6-9 meses); de difícil asimilación por parte del enfermo cuando el paciente ya no tiene los síntomas; interacciones e intolerancias frecuentes; y que además obligará a realizar frecuentes visitas médicas con pérdida de días de trabajo.

En todos los casos, es necesario implantar una estrategia DOTs (TDOs), pivotada a través de Atención Primaria en colaboración con ONGs y con buena comunicación con Atención Especializada. En nuestro país, donde aún el TDO diario no está suficientemente implantado, podrían analizarse pautas de como el Tratamiento Supervisado Semanal, TDO 2 días a la semana, TDO 3 días a la semana (tabla IV). En áreas donde exista un número elevado de casos será preciso establecer estructuras específicas que faciliten el seguimiento y TDO.

4. Resistencia primaria a H¹³

Dada la alta prevalencia de resistencia a Isoniazida en muchas áreas de inmigración, especialmente en países subsaharianos y del este de Europa, el tratamiento de la tuberculosis deberá comenzarse de forma habitual con pautas de cuatro fármacos, en principio durante 2 meses, que se mantendrán hasta la recepción del antibiograma; transcurridos los 2 meses, si no existen resistencias, se podrá cambiar el tratamiento a R e H durante 4 meses más; caso de demostrarse resistencia a H, se completará el tratamiento con RE durante 12 meses, suplementándolo con Z durante los 2 primeros. Todos los casos de mono o multiresistencias deberán ser derivados a centros especializados con amplia experiencia para su correcto tratamiento y seguimiento.

Tabla III

Pautas de tratamiento de la infección latente (antes profilaxis)^{14,15}

Fármaco	Duración	Pauta de administración		Comentarios
		Diaria	Intermitente (2 veces por semana)	
H	9 meses	5 mg/Kg (máximo: 300 mg)	15 mg/Kg (máximo: 900 mg)	Régimen estándar
H	6 meses	5 mg/Kg (máximo: 300 mg)	15 mg/Kg (máximo: 900 mg)	No recomendada en: VIH+, < 18 años, Rx de tórax con lesiones fibróticas
R	4 meses	10 mg/Kg (máximo: 600 mg)	No recomendado	En personas no tolerantes a Z
RZ*	2 meses	R: 5 mg/Kg (máximo: 600 mg) Z: 15-20 mg/Kg (máximo: 2 g)	R: 5 mg/Kg (máximo: 600 mg) Z: 2,5 g en < 50 Kg 3 g en 51-74 Kg 3.5 g en > 74 Kg	Especial riesgo de hepatotoxicidad Indicar sólo en contactos estrechos VIH+ de pacientes con resistencia a H Vigilar estrechamente No indicado en embarazadas

H: Isoniazida; R: Rifampicina; Z: Pirazinamida

Tabla IV

Pautas de Tratamiento Supervisado y Tratamiento Directamente Observado¹⁴

Fármaco	Pauta de administración		
	Diaria	Intermitente (2 veces por semana)	Intermitente (3 veces por semana)
H	5 mg/Kg (máximo: 300 mg)	15 mg/Kg (máximo: 900 mg)	10 mg/Kg (máximo: 600 mg)
R	10 mg/kg (máximo: 600 mg)	10 mg/Kg (máximo: 600 mg)	10 mg/Kg (máximo: 600 mg)
Z	25-30 mg/Kg (máximo: 2.000 mg)	30-35 mg/Kg	30-35 mg/Kg
E	25 mg/Kg (máximo: 1.5 g)	50 mg/Kg	30 mg/Kg
S	15 mg/Kg, IM, 5 días a la semana (máximo: 1g) 750 mg si en edad > 50 ó Peso < 50	15 mg/Kg (máximo: 1,5 g)	15 mg/Kg (máximo: 1,5 g)

H: Isoniazida; R: Rifampicina; Z: Pirazinamida; E: Etambutol; S: Estreptomicina

Trasplante¹⁶⁻¹⁸

Se estima que la prevalencia de tuberculosis en enfermos trasplantados en nuestro país es del 4.2%, siendo esta cifra una de las más altas de Europa, y debiendo estar lógicamente relacionada con la prevalencia de TB en el resto de la población. La incidencia es 10 veces mayor en el trasplante de órgano sólido que en el de médula ósea, y en éste se presenta con más frecuencia en el trasplante alogénico que en el autólogo.

Se asume que la TB del paciente trasplantado ocurre como una forma de reactivación, secundaria a la inmunodepresión severa y mantenida, aunque algunos casos son debidos al injerto de un órgano enfermo, no conocido previamente. Y es posible que, cuando la inmunodepresión se mantiene largo tiempo, otros casos sean secundarios a exposiciones recientes a *M.tuberculosis*.

La clínica de la TB en pacientes trasplantados tiene algunas connotaciones especiales. Suelen presentarse formas extrapulmonares con más frecuencia que en la población general. Con frecuencia son paucisintomática, descubriéndose sólo por resultados positivos en controles bacteriológicos rutinarios postrasplante o en el mismo momento del trasplante. Al menos la mitad de los casos ocurren durante el primer año del trasplante, siendo más tardíos los casos asociados a trasplante renal.

El tratamiento de la TB en el paciente trasplantado es complejo y deberá llevarse a cabo en una unidad hospitalaria con experiencia en ambos terrenos. Es importante recordar que R es un potente inductor del citocromo P450 y por ello disminuirá de forma muy significativa los niveles de ciclosporina y esteroides, pudiendo ocasionar episodios de rechazo agudo; es por ello que su uso está desaconsejado en el tratamiento de la TB de pacientes trasplantados. Otros fármacos de primera línea, como H o E precisan ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal, igual que Z que precisará ajuste de dosis y control en caso de insuficiencia hepática. La mayor toxicidad del tratamiento antituberculoso en este colectivo es la insuficiencia hepática, que puede presentarse hasta en el 41% de los enfermos¹⁶ y habrá que vigilar de forma habitual la función hepática. Por lo tanto, aunque los regímenes de tratamiento no están aún suficientemente validados, se aceptan como pautas posibles de tratamiento el uso preferente de isoniazida, pirazinamida y etambutol (excluyendo rifampicina) (2HZE/10HE) o añadir una quinolona, levofloxacino o especialmente moxifloxacino (2HMxE/10HMx).

Agentes anti factor de necrosis tumoral

Desde hace pocos años se usan agentes inhibidores del factor antitumoral-alfa (TNF- α) especialmente indicados en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Actualmente existen dos principios activos anti-TNF- α : Infliximab y Etanercept.

Aunque su indicación evidentemente es restringida, parece apropiado comentar que se ha observado un aumento significativo de la incidencia de TB en los pacientes tratados con anti-TNF- α , especialmente Infliximab¹⁹, con formas clínicas fundamentalmente extrapulmonares o diseminadas.

Por este motivo se preconiza la realización de la prueba tuberculínica en pacientes que vayan a iniciar tratamiento con anti-TNF- α , e indicación de tratamiento de la ITL si el test tuberculínico fuera superior a 10 mm, o superior a 5 mm con otros factores de riesgo asociados, así como la necesidad de descartar TB en cuadros febriles de cualquier origen en estos pacientes.

Bibliografía

1. "Basic Facts on TB: Stop TB, fight poverty", The Stop TB Partnership, 24 de marzo de 2002.
2. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization. (WHO/HTM/TB/2005.349).
3. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Ministerio de Sanidad y Consumo. *Med Clin (Barc)* 1992; 98 (1): 24-31.
4. EuroSIDA group. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of HAART. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 865-872.
5. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización a 31 de diciembre de 2004. Informe Semestral 2º, Año 2004. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.
6. Kindelán JM, Vidal E, Natera C. Tuberculosis e infección VIH. En: *La Infección por el VIH. Guía Práctica*. 2ª Edición. 2003. Editores: J. Pachón, E. Pujol de la Llave, A. Rivero. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Sevilla. 2003; 155-166.
7. López-Cortés LF. Tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Tratamiento de la infección VIH en pacientes con tuberculosis. En: A. Rivero. *Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH*. 2004; 193-217.

8. Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en tuberculosis de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2000; 115 (19): 749-757.
9. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-373.
10. Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(14): 549-562.
11. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, Vol 10, Nº 22, semana 21, del 3 de junio de 2005.
12. Vallés X, Sánchez F, Pañella H, Garcia de Olalla P, Jansá JM, Caylá JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 376-378.
13. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reneiro A. Global trends in resistance to tuberculosis drugs. World Health Organization – International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-1303.
14. Elias Cañas García-Otero. Aproximación a las patologías y procesos más prevalentes. En: Manual de atención sanitaria a inmigrantes. Plan integral para la inmigración en Andalucía. Ed: Fundación Progreso y Salud. Consejería de Salud. 2003; 124-137.
15. AST/CDC. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revision in American Thoracic Society / CDC recommendation. *MMWR* 2002; 50: 733-735.
16. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-1277.
17. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J et als. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997; 63: 1278-1286.
18. Castón JJ, Torre-Cisneros J. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Ed.: A. Rivero. Sevilla 2004: 155-170.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.

Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España

Edurne Lázaro, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

Jesús Oteo, Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Majadahonda, Madrid.

Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 10-19.

Introducción

La introducción de la penicilina en la práctica médica y el posterior desarrollo en terapéutica de nuevas moléculas con actividad antibiótica creó la falsa ilusión de que el total control de las infecciones bacterianas podría llegar a alcanzarse. Pronto se pudo comprobar que estos microorganismos no siempre iban a ser vícti-

mas fáciles de la acción antimicrobiana. Características específicas de determinadas bacterias impiden que puedan ser dañadas por ciertos principios activos, es la denominada *resistencia intrínseca*. Sin embargo, la resistencia a antibióticos más importante es la *resistencia adquirida*, mediante la cual una bacteria previamente sensible a un antibiótico puede obtener o desarrollar