

Tuberculosis

**Detección de casos, tratamiento y vigilancia
Preguntas y respuestas**

Kurt Toman

SEGUNDA EDICIÓN

Thomas R. Frieden
Editor



**Organización
Panamericana
de la Salud**



*Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud*

Se publicó en inglés (2004) con el título:
Toman's Tuberculosis Case Detection, Treatment, and Monitoring: Questions and Answers
ISBN 92 4 154603 4
© World Health Organization

Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente

Frieden, T. - ed

Tuberculosis: detección de casos, tratamiento y vigilancia:
preguntas y respuestas: Kurt Toman. 2^a ed. Washington, D.C.: OPS, © 2006.
(Publicación Científica y Técnica No. 617)

ISBN 92 75 31617 1

I. Título II. Serie

1. TUBERCULOSIS PULMONAR - diagnóstico
2. TUBERCULOSIS PULMONAR - quimioterapia
3. TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES DROGAS
4. TUBERCULOSIS PULMONAR - prevención y control
5. AGENTES ANTITUBERCULOSOS

NLM WF 300

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Área de Publicaciones, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpresiones y traducciones ya disponibles.

©Organización Panamericana de la Salud, 2006

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

Las opiniones expresadas en esta publicación son responsabilidad exclusiva del editor y los autores.

Contenido

Prólogo	ix
Prefacio a la primera edición	xi
Prefacio a la segunda edición	xii
Introducción	xiv
Nota de agradecimiento de la primera edición	xvi
Nota de agradecimiento de la segunda edición	xviii
Colaboradores	xx

Detección de casos

1. ¿Qué papel desempeña la detección de casos en el control de la tuberculosis? ¹ <i>F. Luelmo</i>	3
2. ¿Qué es un caso de tuberculosis? ¹ <i>F. Luelmo</i>	5
3. ¿Qué papel cumple la baciloscopia del esputo en quienes acuden a los centros de salud? <i>F. Luelmo</i>	8
4. ¿Cuántos bacilos hay en una muestra de esputo hallada positiva en la baciloscopia? <i>K. Toman</i>	12
5. ¿Cuán confiable es la baciloscopia de esputo? <i>K. Toman</i>	15
6. ¿Cuáles son las causas principales de que un frotis de esputo resulte falsamente positivo o falsamente negativo? <i>K. Toman</i>	25
7. ¿Cuáles son las principales consecuencias de un frotis de esputo falsamente positivo o falsamente negativo? <i>T. Frieden</i>	31
8. ¿Qué ventajas e inconvenientes tiene la microscopía de fluorescencia? <i>K. Toman</i>	34
9. ¿Qué papel desempeña el cultivo micobacteriano en el diagnóstico y la definición de casos? ¹ <i>A. van Deun</i>	39

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

10. ¿Qué probabilidades hay de obtener un cultivo negativo de una muestra de esputo que resultó positiva en la baciloscopía? <i>K. Toman</i>	50
11. ¿Cuál es la cantidad de casos adicionales que resultan de repetir los exámenes de esputo mediante la baciloscopía y el cultivo? ¹ <i>A. Harries</i>	52
12. ¿Cuán confiable es la radiografía de tórax? <i>R. Koppaka y N. Bock</i>	57
13. ¿Cuáles son las ventajas relativas de la radiografía de tórax y el examen de esputo (baciloscopía y cultivo) en la detección de casos en nuevos pacientes ambulatorios con síntomas pulmonares persistentes? <i>A. Harries</i>	68
14. ¿Cómo se desarrolla la tuberculosis pulmonar y cómo se la puede detectar en una etapa precoz? <i>K. Toman</i>	74
15. ¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis? ¹ <i>H. Rieder</i>	81
16. ¿En qué difiere el diagnóstico de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH respecto del que se hace en las personas no infectadas por este virus? <i>A. Harries</i>	90
17. ¿Qué papel desempeña la intradermorreacción tuberculínica en el diagnóstico de la tuberculosis? <i>D. Menzies</i>	94
18. ¿Cuál es el papel actual y potencial de las pruebas diagnósticas distintas de la baciloscopía y el cultivo? <i>D. Menzies</i>	98
19. ¿Cómo pueden colaborar los sectores público y privado para detectar, tratar y monitorear los casos de tuberculosis? <i>T. Frieden</i>	104

Tratamiento

20. ¿Cuáles fueron los hitos principales en el desarrollo de la quimioterapia antituberculosa? <i>K. Toman</i>	111
21. ¿Cómo opera la quimioterapia antituberculosa? <i>K. Toman</i>	115
22. ¿Qué papel desempeñan los factores del huésped en la patogenia, la prevención y el tratamiento de la tuberculosis? <i>M. Iademarco y M. Reichler</i>	119
23. ¿Cuál es el efecto terapéutico y cuál la toxicidad de los medicamentos antituberculosos? ¹ <i>T. Frieden y M. Espinal</i>	124

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

24. ¿Cuál es la finalidad de una etapa inicial intensiva en la quimioterapia en dos etapas? <i>K. Toman</i>	138
25. ¿Cuáles son las recomendaciones actuales de los tratamientos normalizados? <i>A. Harries</i>	141
26. ¿Cuáles son las categorías diagnósticas y en qué se fundamentan? <i>A. Harries</i>	146
27. ¿Qué es la quimioterapia intermitente y cuál es el fundamento científico de la intermitencia? ¹ <i>T. Frieden</i>	149
28. ¿Cuál es la dosificación de los fármacos en los tratamientos diarios e intermitentes? <i>H. Rieder</i>	159
29. ¿Qué datos respaldan las recomendaciones sobre dosificación de fármacos antituberculosos? <i>H. Rieder</i>	162
30. ¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia? ¹ <i>T. Santha</i>	165
31. ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes de los fármacos antituberculosos de primera línea y cuál es el procedimiento para la reintroducción de los fármacos? <i>A. Harries</i>	174
32. ¿Cuáles son las ventajas de la tioacetazona como coadyuvante de la isoniazida y cuál es la eficacia del tratamiento con isoniazida más tioacetazona? ¹ <i>H. Rieder</i>	182
33. ¿En qué difiere la atención de la tuberculosis extrapulmonar respecto de la que se dispensa en los casos de tuberculosis pulmonar? <i>R. Balasubramanian, R. Rajeswari y T. Santha</i>	186
34. ¿Qué particularidades distintivas adquiere la quimioterapia antituberculosa durante el embarazo, las hepatopatías o la enfermedad renal? <i>A. Harries</i>	191
35. ¿En qué difiere el tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH? <i>A. Harries</i>	194
36. ¿Cuáles fueron los hallazgos principales del estudio de Madrás, que comparó el tratamiento hospitalario con el domiciliario? <i>K. Toman</i>	198
37. ¿Con qué frecuencia los pacientes interrumpen prematuramente el tratamiento? <i>J. Sbarbaro</i>	207
38. ¿Cuáles son las ventajas de la observación directa del tratamiento? ¹ <i>J. Sbarbaro</i>	209

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

39. ¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios? ¹ <i>F. Luelmo</i>	211
40. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de las combinaciones fijas de fármacos antituberculosos? <i>K. Laserson y M. Iademarco</i>	216
41. ¿Cómo se desarrolla la farmacorresistencia? <i>K. Toman</i>	221
42. ¿Por qué se requieren medidas especiales para proteger a la rifampicina? <i>A. Vernon</i>	223
43. ¿Cuáles son los distintos tipos de resistencia? ¹ <i>M. Espinal</i>	226
44. ¿En qué consisten el fenómeno del “descenso y ascenso” y el mecanismo del “régimen secuencial”? ¹ <i>M. Espinal</i>	228
45. ¿Cuántos bacilos tuberculosos resistentes pueden hallarse en el esputo de pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso? ¹ <i>A. Pablos-Méndez</i>	231
46. ¿Cuáles son las causas de la tuberculosis farmacorresistente? <i>M. Espinal y T. Frieden</i>	236
47. ¿Cómo puede prevenirse la aparición de la farmacorresistencia? <i>T. Frieden</i>	239
48. ¿Cuán confiables son los antibiogramas? ¹ <i>M. Espinal</i>	242
49. ¿Qué consecuencias pueden acarrear los resultados erróneos en los antibiogramas? ¹ <i>M. Espinal</i>	245
50. ¿De qué regímenes de reserva se dispone y cuál es su lugar en los programas de control de la tuberculosis? ¹ <i>M. Espinal</i>	247
51. ¿Qué papel desempeña el tratamiento de la infección tuberculosa latente en un programa de control de la tuberculosis? <i>M.E. Villarino</i>	253
52. ¿Qué repercusión epidemiológica tiene el tratamiento de la infección tuberculosa latente? <i>Z. Taylor</i>	260

Vigilancia

53. ¿Cuál es la carga económica, social y sanitaria de la tuberculosis? <i>I. Smith</i>	267
54. ¿Cuáles son los objetivos mundiales para el control de la tuberculosis y en qué se ha basado su definición? <i>I. Smith</i>	272

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

55. ¿Qué es el DOTS? <i>I. Smith</i>	275
56. ¿Es el DOTS eficaz en función de los costos? <i>I. Smith</i>	281
57. ¿Cómo puede monitorearse el progreso del tratamiento? ¹ <i>T. Santha</i>	286
58. ¿Cuán eficaz es la quimioterapia antituberculosa y cuáles son los requerimientos para el futuro? <i>T. Santha</i>	289
59. ¿Amenaza la farmacorresistencia primaria el control de la tuberculosis? <i>M. Espinal y T. Frieden</i>	292
60. ¿Cuáles son las claves de la curación? <i>K. Toman</i>	296
61. ¿Cuáles son las consecuencias del incumplimiento (interrupción) en el tratamiento de la tuberculosis? <i>N. Bock</i>	299
62. ¿Qué importancia tiene el seguimiento y cuál es la frecuencia de las recaídas una vez concluido el tratamiento? <i>T. Santha</i>	303
63. ¿Por qué se necesita un sistema de comunicación y registro y cuál se recomienda? <i>D. Maher y M. Raviglione</i>	307
64. ¿Cuándo debe hospitalizarse a los pacientes tuberculosos y cuán contagiosos son los que se hallan bajo tratamiento? ¹ <i>E.A. Talbot y C.D. Wells</i>	311
65. ¿Qué es la transmisión hospitalaria de la tuberculosis y cómo puede prevenírsela? <i>P.M. Simone</i>	316
66. ¿Dónde se disemina habitualmente la tuberculosis y cómo puede reducirse la diseminación? <i>H. Rieder</i>	320
67. ¿Cuáles son los principios y los requisitos de un estudio clínico controlado? ¹ <i>F. Rehman</i>	323
68. ¿Qué es la epidemiología molecular y qué papel desempeña en el control de la tuberculosis? <i>K. DeRiemer y P.M. Small</i>	336
69. ¿Puede controlarse la tuberculosis? <i>T. Frieden</i>	341
70. ¿Pueden la detección de casos y el tratamiento eficaces prevenir y revertir la farmacorresistencia en una comunidad? <i>M. Raviglione</i>	352
71. ¿Cuáles son los indicadores de un programa de control de la tuberculosis eficaz? <i>F. Luelmo y T. Frieden</i>	358
72. ¿Qué ejemplos existen de programas de control de la tuberculosis eficaces? <i>M. Raviglione y T. Frieden</i>	362

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

73. ¿Cuáles son las prioridades relativas para un programa de control de la tuberculosis y qué acciones no deben realizarse? *F. Luelmo y T. Frieden* 366
74. ¿Qué repercusión tiene el VIH sobre la epidemiología de la tuberculosis en una comunidad? *A. Harries* 370
75. ¿Cómo pueden promoverse y sostenerse los servicios de control de la tuberculosis? *T. Frieden* 374

Prólogo

A pesar de que la tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable, continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. En la Región de las Américas cada año se diagnostican 230 000 casos nuevos de tuberculosis y más de 53 000 mueren a causa de esta enfermedad. Además, el control de la tuberculosis enfrenta retos tales como la coinfección tuberculosis/VIH y la creciente polifarmacorresistencia, en un contexto caracterizado por la diversidad de la situación epidemiológica, la heterogeneidad de los sistemas nacionales de salud y el diferente grado de desarrollo de los programas nacionales de tuberculosis.

La estrategia de tratamiento acortado directamente observado (TAES o DOTS, por su sigla en inglés) recomendada en todo el mundo para el control de la tuberculosis, se está aplicando con éxito en varios países de la Región y se encuentra en expansión en otros. Su implantación permitió alcanzar una cobertura de 78% de la población en 2003 y está logrando considerables avances en la detección y tratamiento de casos de tuberculosis. Sin embargo, es necesario profundizar y acelerar la expansión de esta estrategia para mejorar la cobertura y asegurar la calidad de la atención, a fin de incrementar tanto las tasas de detección como de curación. Se requieren esfuerzos especiales para mejorar el acceso y la cobertura del TAES/DOTS a las poblaciones desatendidas, tales como los grupos indígenas, las personas recluidas en centros penitenciarios y carcelarios, y las que viven en barrios marginales.

Es necesario asimismo que los planes nacionales de tuberculosis incorporen componentes de comunicación y participación social, orientados a promover la colaboración del sector público y privado, la sociedad civil, las personas afectadas, los organismos de las Naciones Unidas y otras partes interesadas, y formar comités nacionales de “Alto a la tuberculosis” para sostener y reforzar la lucha antituberculosa.

La respuesta satisfactoria al control de la enfermedad, a largo plazo, depende del compromiso financiero y político, el mayor acceso a servicios de laboratorio de calidad, el suministro ininterrumpido de medicamentos, la adherencia del paciente al tratamiento y los sistemas eficaces de notificación y seguimiento. La ampliación eficaz del TAES/DOTS exige una respuesta

multisectorial y sostenida a fin de abordar los factores sociales y ambientales que incrementan el riesgo de contraer la enfermedad. Ello requiere la consideración amplia del control de la tuberculosis como un componente de las estrategias internacionales, nacionales y locales para aliviar la pobreza, con la debida consideración al derecho de cada paciente de acceder al diagnóstico y tratamiento, y observando normas universales de atención.

No bajemos los brazos. Es posible combatir la tuberculosis con el compromiso de todos. Es hora de tomar la decisión, para que las personas afectadas reciban medicamentos y cumplan con sus tratamientos. Las autoridades máximas deben asumir ese compromiso.

Solo con la participación activa y organizada de la comunidad se podrá mejorar el diagnóstico de los casos y más personas podrán curarse. La tuberculosis afecta a todos por igual: no reconoce edad, sexo, raza o condición social, pero está estrechamente ligada a la pobreza. Las personas más posteradas son las más vulnerables a esta enfermedad.

Derrotar la tuberculosis es una de las Metas de Desarrollo del Milenio, un compromiso por el bienestar humano que asumieron todos los países del mundo. Si trabajamos unidos, podemos lograrlo.

Mirta Roses Periago
Directora
Organización Panamericana de la Salud

Prefacio a la primera edición

Una de las funciones básicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la transferencia internacional de conocimientos científicos cuyo inmediato valor práctico posibilite a los países resolver sus problemas de salud. Se ha reunido un gran cúmulo de conocimientos y experiencia en lo atinente al control de la tuberculosis. A través de los proyectos apoyados por la OMS, se han puesto en práctica métodos de control simplificados y bastante uniformes que pueden aplicarse aun en las zonas rurales más remotas de los países en desarrollo. La OMS formuló el concepto de "programa nacional de control de la tuberculosis" para que se pudiera aplicar con eficacia la nueva tecnología. La política de la Organización respecto del control de la tuberculosis, expresada fundamentalmente en los concisos informes emitidos por la Comisión de Expertos de la OMS en Tuberculosis, ha generado muchas preguntas y pedidos de una información más amplia. En consecuencia, se ha meditado largamente que una exposición detallada de los conocimientos científicos y la experiencia práctica que fundamentan la política de control de la tuberculosis de la OMS, constituiría un valioso aporte para la cooperación técnica entre la OMS y los Estados Miembros. Este libro, presentado en forma de preguntas y respuestas, es el primer paso hacia ese objetivo. Espero que llegue a todos los que ocupan posiciones clave en la lucha contra la tuberculosis, a los organizadores y directores responsables del control de la tuberculosis en los programas nacionales, y al personal de campaña que encara los problemas diarios respecto del control de esta enfermedad en la comunidad. Esta obra también está dirigida a los responsables de la enseñanza sobre el tema en las facultades de medicina, escuelas de salud pública, de enfermería e instituciones similares.

H. Mahler
Director General
Ginebra, 1979

Prefacio a la segunda edición

El libro de Kurt Toman, *Tuberculosis, detección de casos y quimioterapia: preguntas y respuestas*, ha sido durante más de dos décadas la obra de referencia más autorizada como base lógica para el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis. Pocos libros científicos han perdurado tanto, especialmente en estos tiempos de rápida expansión del conocimiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha reeditado varias veces en inglés, español y árabe, y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) lo ha traducido y editado en francés y portugués.

Desafortunadamente, no obstante la existencia de diagnósticos precisos y de bajo costo, así como de tratamientos casi 100% curativos durante más de tres décadas, la tuberculosis continúa siendo, en el orden mundial, una de las principales causas infecciosas de mortalidad, con casi 2 millones de muertes por año. La tuberculosis explica más de una de cada cuatro defunciones evitables entre los adultos de países en desarrollo. La epidemia del VIH agrava aún más esta ominosa situación; desde que comenzara, muchos países africanos han experimentado aumentos que van del doble al cuádruple de la incidencia de tuberculosis.

Durante la última década, la OMS ha perfeccionado y fomentado, en consulta con asociados y Países Miembros, la estrategia de control de la tuberculosis conocida como DOTS (sigla en inglés de *directly observed treatment, short-course*: tratamiento acortado directamente observado). El DOTS posibilita un diagnóstico preciso, una curación confiable y el monitoreo sistemático, así como el apoyo político y administrativo necesario para el control efectivo de la enfermedad. Sin embargo, a veces se cuestiona el fundamento teórico de la estrategia del DOTS. El DOTS no es un dogma, sino un marco conceptual basado en una amplia investigación básica, clínica y epidemiológica, que continuará evolucionando a medida que se disponga de nueva información. En este sentido, la segunda edición de *Tuberculosis* aparece en un momento particularmente oportuno. Muchos países en todo el mundo incrementan proporcional y rápidamente la ejecución del DOTS, y los directores de programa, los médicos, los docentes de facultades de medicina y otras personas interesadas suelen plantear interrogantes sobre los fundamentos y calificaciones de las estrategias y prácticas inherentes al DOTS.

Debe admitirse que la notable pertinencia de un libro científico escrito hace 24 años no solo es un reconocimiento a la presciencia del doctor Toman, sino también un triste testimonio de la ausencia de un rápido progreso en el campo del control de la tuberculosis durante las dos décadas pasadas. En los últimos años, ha surgido un renovado interés en el tema. Nuestro conocimiento sobre la enfermedad, nuestra capacidad para diagnosticarla y curarla, y la ejecución de estrategias de control efectivas deben mejorar de tal modo ¡que no pase tanto tiempo antes de que sea necesaria la próxima edición de esta obra!

Espero que este invaluable libro brinde apoyo a quienes se hallan en la primera línea del combate contra la tuberculosis, como los directores de programas, los formuladores de políticas, los médicos, las enfermeras, los docentes universitarios y los miembros de la sociedad civil que trabajan conjuntamente para frenar la tuberculosis.

LEE Jong-Wook
Director General
Ginebra, 2004

Introducción

Una sección de la primera edición de la obra de Kurt Toman, *Tuberculosis, detección de casos y quimioterapia: preguntas y respuestas*, se titula “¿Cuáles fueron los hitos principales en el desarrollo de la quimioterapia antituberculosa?” Con certeza, podría argüirse que el propio texto de Toman ha sido uno de ellos. Poco después de publicada la primera edición en 1979, K. Styblo y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTER) desarrollaron un modelo con todos los elementos esenciales para el control de la tuberculosis y lo aplicaron en varios países de África y América. Este modelo, ulteriormente perfeccionado por la Organización Mundial de la Salud, se conoce hoy como DOTS, la estrategia internacionalmente recomendada para el control eficaz de la tuberculosis. El DOTS se basa en los datos disponibles provenientes de estudios y en la experiencia lograda en más de 100 países.

Nuevamente, la base de observaciones para abordar el diagnóstico, el tratamiento y el monitoreo se presenta en forma abarcadora y comprensible, y se la amplía en esta edición a la prevención y el control. La información se orienta a todas las personas involucradas en el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control de la tuberculosis: tanto a médicos clínicos cuanto a especialistas en salud pública.

La idea de Toman fue ordenar en un sitio el fundamento científico de las recomendaciones de la OMS y la UICTER para la detección y el tratamiento de la tuberculosis. Gran parte de lo escrito por él hace 24 años sigue vigente; esa es la razón por la cual algunos capítulos no requieren actualización. El empleo por parte de Toman de datos claros y convincentes, de explicaciones claras y de un enfoque acertado hicieron de su libro una piedra angular para una generación de tisiólogos y de muchos médicos generalistas, especialmente en los países en desarrollo. Su descripción sobre la eficacia del tratamiento respetuoso e inteligente de los pacientes tuberculosos tiene tanta vigencia hoy como cuando fue escrita. La defensa apasionada y estrictamente razonada del papel de los estudios clínicos controlados y de la adhesión a los más elevados principios científicos y éticos en su conducción podría haberse escrito ayer. El análisis sistemático de Toman acerca de la farmacorresistencia, de la función que cumple y de las dificultades que plantea el tratamiento con fármacos de reserva resulta sumamente pertinente para la intensa

discusión actual sobre el papel adecuado de la quimioterapia de la tuberculosis polifarmacorresistente. Y, por supuesto, los capítulos sobre la detección de casos ofrecen una explicación clásica y brillante sobre el papel de la baciloscopy, la función y las limitaciones de la radiografía de tórax y el cultivo, y la importancia de la detección de pacientes tuberculosos por el sistema general de salud.

Esta segunda edición de *Tuberculosis* ha intentado conservar la simplicidad y la claridad del enfoque de la primera, así como el sistemático fundamento científico de las respuestas dadas. La sección sobre detección de casos ha sido actualizada y se agregaron las dedicadas al virus de la inmunodeficiencia humana, la prueba de la tuberculina y las nuevas modalidades diagnósticas. También se incluyeron secciones sobre las estrategias apropiadas para la detección de casos. La sección sobre el tratamiento ha sido, por fuerza, actualizada con información referida a la quimioterapia con cursos breves, que no había sido establecida cuando se publicó el texto original. Se agregó información actualizada sobre defensas del huésped, farmacorresistencia, dosis de fármacos, tuberculosis extrapulmonar, adherencia al tratamiento y observación directa del tratamiento. Se incluyeron secciones sobre el fundamento, la función y las limitaciones de la quimioterapia de la infección tuberculosa, y otra sección sobre el monitoreo de la eficacia de los programas, basada mayormente en la experiencia de la ejecución del DOTS en varios países. El sistema de comunicación y registro establecido por Styblo es simple, sensato y efectivo; actúa como fundamento para la rendición de cuentas y el monitoreo del programa.

Debe remarcarse un último punto, que surge de la introducción a la primera edición: “La información proporcionada respecto de todos los temas dista de ser completa. El objetivo no fue la exhaustividad sino la selección deliberada. De entre las múltiples preguntas efectuadas se han elegido aquellas más frecuentes y que impresionaron como más adecuadas”.

Nota de agradecimiento de la primera edición

Estoy en deuda con todos aquellos que, directa o indirectamente, hicieron posible que escribiera este libro.

Debo mucho al doctor H. Mahler, quien hace diez años concibió la idea de un manual técnico de consulta sobre la lucha antituberculosa, destinado principalmente al personal de salud no especializado de los países en desarrollo.

Expreso mi agradecimiento a la Unión Internacional contra la Tuberculosis (UICT). Su antiguo director, el doctor J. Holm, y su sucesor, el doctor D. R. Thomson, tomaron las primeras medidas para su realización y ayudaron en la edición técnica. El actual director de la entidad, el Profesor V. Farga, efectuó diversas sugerencias muy útiles. La doctora Annik Rouillon, en las varias áreas bajo su responsabilidad, brindó su más amplia cooperación. También sostuve fructíferas discusiones, francas y estimulantes, con el extinto Profesor G. Canetti, Presidente de las Comisiones Científicas de la UICT, con su sucesor, el doctor J. R. Bignall y con el actual Presidente de las comisiones y Director del Servicio de Investigaciones para la Vigilancia de la Tuberculosis, doctor K. Styblo. Gracias al activo interés demostrado por el doctor J. Meijer y a la iniciativa del doctor H. A. van Geuns, la Fundación Sonnevank, de los Países Bajos, generosamente solventó parte de los gastos. El doctor K. L. Hitze, Jefe de la Sección de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias, de la Organización Mundial de la Salud, me brindó su activo apoyo, consejo y aliento. La ayuda y sugerencias del doctor A. Pío resultaron muy valiosas para la versión en castellano de esta obra.

El doctor Wallace Fox, Director del Servicio de Investigación sobre Tuberculosis y Enfermedades Torácicas, del Consejo de Investigaciones Médicas, y el Profesor D. A. Mitchison, de la Facultad de Medicina de Posgrado de Hammersmith, Londres, cuyas contribuciones han sido decisivas para los cambios fundamentales en el tratamiento de la tuberculosis, merecen mi agradecimiento por su interés y sus críticas, y también por haberme permitido emplear a menudo sus señeros estudios.

Expreso mi reconocimiento a mis colaboradores y estudiantes de los países en desarrollo, médicos, personal de salud, trabajadores auxiliares, educadores y líderes comunitarios, empeñados en librar a sus congéneres de todo mal evitable. Me hicieron comprender que la tuberculosis y muchos otros

NOTA DE AGRADECIMIENTO DE LA PRIMERA EDICIÓN

problemas de salud pueden eliminarse solo cuando se han entendido sus interrelaciones culturales, sociales y económicas.

Agradezco asimismo a mi esposa, sin cuya ayuda y paciencia este libro no se hubiera escrito.

K. Toman
1979

Nota de agradecimiento de la segunda edición

En esta obra notable se preserva gran parte de la versión original del clásico texto de Toman. Este concibió y creó un libro que solo puede considerarse como una obra maestra. Escrita hacia fines de la década de 1970, abordó esencialmente todos los asuntos relevantes relativos al diagnóstico, el tratamiento y el control de la tuberculosis. Resumió el conocimiento científico entonces aceptado como más actualizado y lo hizo con admirable claridad y concisión. Por lo tanto, el principal reconocimiento de la presente edición corresponde mayormente al doctor K. Toman, cuya obra sigue perdurando en gran medida en este libro.

La era de los libros de referencia de autor único ha concluido, y esta edición de *Tuberculosis* ha requerido los aportes y el concurso de muchas personas. Supone un extraordinario tributo a la consideración y el afecto que sienten los tisiólogos de todo el mundo el hecho de que todos los especialistas a quienes se pidió que redactasen o revisasen un capítulo aceptaron hacerlo prontamente.

El doctor Fabio Luelmo aportó el impulso inicial para lograr una edición revisada, ayudó a delinear el boceto, colaboró con muchas de las secciones nuevas y revisadas, y examinó cuidadosamente todo el manuscrito. Otros colegas de la OMS en Ginebra, como los doctores Mario Raviglione, Ian Smith y Marcos Espinal, efectuaron aportes en todo el libro y colaboraron con muchas secciones. Los doctores Anthony Harries y Hans Rieder brindaron generosamente su tiempo y su notoria experiencia para escribir o examinar una cantidad sustancial de secciones y, al igual que el doctor Martien Borgdorff, revisaron la totalidad del manuscrito. Muchos de los miembros del personal de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) colaboraron con secciones nuevas y revisadas. Hemos tenido la fortuna de contar con la asistencia experta y la participación de miembros del Centro para la Investigación de la Tuberculosis, de Chennai, India. En el índice y la lista de colaboradores se indican otros autores y revisores cuyo aporte es sumamente estimado. Todos trabajaron de buen grado con un plan de publicación estricto. Los materiales de referencia previos a 1965 se obtuvieron gracias a la colaboración de los CDC, de Atlanta, GA, EUA; la Biblioteca Médica de la Universidad de Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia; el Centro para la Investigación de la Tuberculosis,

de Chennai; el Instituto Nacional de la Tuberculosis, de Bangalore, y la Asociación de la Tuberculosis de la India, de Nueva Delhi, India. El apoyo editorial y la coordinación general del proyecto corrieron por cuenta de Byword Editorial Consultants.

En 1979, año de la primera edición de esta obra, el doctor Karel Styblo y sus colegas de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias y de la Real Asociación de la Tuberculosis de los Países Bajos comenzaron a ejecutar la estrategia que ha llegado a conocerse como DOTS. El extraordinariamente sólido sistema de monitoreo y el paquete de medidas DOTS constituyen aspectos sobresalientes de esta estrategia que ha posibilitado la amplia aplicación de las efectivas estrategias de diagnóstico, tratamiento y monitoreo que se abordan en este libro.

El editor aprovechó en grado sumo las muchas horas de conversación con trabajadores del ámbito de la tuberculosis en la India y el sudeste asiático, cuyo decidido interés y enfoque crítico ayudaron a identificar las preguntas clave que debían encararse o reencararse.

Muchas personas colaboraron de diversas maneras; el editor es el único responsable de los posibles errores existentes.

Thomas R. Frieden
Nueva Delhi, India
2003

Colaboradores

Rani Balasubramanian MD DGO, Directora Adjunta, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

Naomi Bock MD MS, Funcionaria Médica, Sector de Evaluación e Investigación, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (nbock@cdc.gov).

Kathy DeRiemer PhD, Becaria, División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Geográfica, Centro Médico de la Universidad de Stanford, Stanford, CA, EUA (kathy@molepi.stanford.edu).

Marcos Espinal MD DrPH, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza (espinalm@who.int).

Thomas R. Frieden MD MPH, Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Organización Mundial de la Salud, Nueva Delhi, India (tfrieden@health.nyc.gov).

Anthony D. Harries OBE MD FRCP, Asesor Técnico, Programa Nacional de Malawi para el Control de la Tuberculosis, Lilongwe, Malawi (adharries@malawi.net).

Michael F. Iademarco MD MPH, Director Asociado para la Ciencia, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (miademarco@cdc.gov).

Ram Koppaka MD PhD, Funcionario Médico, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (vcr4@cdc.gov).

Kayla F. Laserson ScD, Epidemióloga, Actividades Internacionales, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (klaserson@cdc.gov).

COLABORADORES

Fabio Luelmo MD MPH, Consultor, programas para el control de la tuberculosis, Ginebra, Suiza (luelmof@xs4all.nl).

Dermot Maher MB BCh FRCP, Funcionario Médico, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza (maherd@who.int).

Dick Menzies MD MSc, Director de la Clínica de la Tuberculosis, Instituto del Tórax de Montreal, Universidad McGill, Montreal, PQ, Canadá (dick.menzies@mcgill.ca).

Ariel Pablos-Méndez MD MPH, Director Asociado, Equidad en Salud, Fundación Rockefeller, Nueva York, NY, EUA (APablos-Mendez@rockfound.org).

Rajeswari Ramachandran MD DM PhD, Directora Adjunta, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

Mario Raviglione MD, Coordinador, Unidad de Estrategia y Operaciones en Tuberculosis, Departamento Alto a la Tuberculosis, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza (raviglionem@who.int).

Fathima Rehman BSc, Funcionaria de Investigación Superior, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

Mary Reichler MD, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (mrr3@cdc.gov).

Hans L. Rieder MD MPH, División Tuberculosis, Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, París, Francia (TBRieder@tbrieder.org).

T. Santha MBBS DTCD, Directora Adjunta (Nivel Superior), Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

John A. Sbarbaro MD MPH FCCP, Profesor de Medicina y Medicina Preventiva; Facultad de Medicina, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Colorado, Denver, Colorado, EUA (John.Sbarbaro@UPIColo.org).

Patricia M. Simone MD, Jefa, Oficina de Apoyo para la Prevención, Oficina del Director, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (psimone@cdc.gov).

Peter M. Small MD, Profesor Asociado, División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Geográfica, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Stanford, CA 94305, EUA (peter@molepi.stanford.edu).

Ian Smith MD, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza (smithi@who.int).

Elizabeth A. Talbot MD, Directora del área de Investigación sobre Tuberculosis y VIH, Proyecto BOTUSA, Actividad Internacional, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Departamento de Estado, Washington DC, EUA (edt7@cdc.gov).

Zachary Taylor MD MS, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (Zxt0@cdc.gov).

Armand van Deun MD, Unidad de Micobacteriología, Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica (armand.vandeun@ping.be).

Andrew A. Vernon MD MHS, Epidemiólogo Médico Supervisor, Sector de Evaluación e Investigación, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (avernon@cdc.gov).

Margarita Elsa Villarino MD MPH, Jefa, Sección de Estudios Diagnósticos y Terapéuticos, Sector de Evaluación e Investigación, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (mev1@cdc.gov).

Charles D. Wells MD, Director Asociado para las Actividades Internacionales, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA (mev1@cdc.gov).

El Departamento Alto a la Tuberculosis de la OMS reconoce el trabajo fundamental del editor, el doctor T. Frieden, los valiosos comentarios de los doctores M. Borgdorff, D. A. Enarson, P. Hopewell, A. Seita y A. van Deun sobre el borrador final, y la asesoría general del doctor F. Luelmo.

Detección de casos

1. ¿Qué papel desempeña la detección de casos en el control de la tuberculosis?¹

F. Luelmo²

La detección de los casos más contagiosos de tuberculosis —enfermos de tuberculosis pulmonar con frotis de esputo positivo— por medio del hallazgo de casos entre quienes acuden a los centros de salud es un componente esencial del control de esta enfermedad. Su objetivo es identificar las fuentes de infección en la comunidad, es decir, las personas que expulsan gran cantidad de bacilos tuberculosos. La quimioterapia logra rápidamente que los pacientes contagiosos dejen de serlo, cortándose así la cadena de transmisión. Un beneficio secundario de la detección de casos es que la demora en iniciar el tratamiento se reduce al mínimo y, por lo tanto, la probabilidad de curación aumenta (1). Si los casos detectados no pueden tratarse eficazmente, ya sea por falta de fármacos, escasa organización o limitado acceso de los pacientes a los servicios de quimioterapia, la acción tiene poco valor. La identificación de casos sin contar con la capacidad necesaria para tratarlos socava la confianza en el sistema de salud y aumenta la cantidad de casos persistentemente contagiosos que diseminan bacilos farmacorresistentes. Allí donde los casos nuevos aún no se traten como corresponde y se curen fehacientemente, los recursos y los esfuerzos deben concentrarse más en mejorar los resultados de la quimioterapia que en aumentar la detección de casos (2). Además de aquellos que consultan por síntomas, el principal grupo blanco para la detección de casos son las personas con tos persistente —es decir, de más de dos o tres semanas de duración— que acuden a los centros de salud por cualquier motivo.

En el pasado, la detección de casos se basó en el reconocimiento sistemático de grandes sectores de una comunidad mediante minirradiografías masivas (MRM), la así llamada “búsqueda activa de casos”. Sin embargo, las sombras radiológicas no son específicas para el diagnóstico de la tuberculosis e

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Consultor, programas de control de la tuberculosis, Ginebra, Suiza.

incluso en pacientes con tuberculosis pulmonar activa las radiografías no permiten discriminar en forma confiable los casos infecciosos de otros que no representan gran riesgo para la comunidad. El reconocimiento en masa no es eficaz en relación con el costo puesto que la especificidad del método para identificar fuentes de infección es baja, muchos casos van apareciendo en las sucesivas instancias del reconocimiento y los individuos detectados a menudo no están motivados para completar la quimioterapia y, con frecuencia, se pierde contacto con ellos (3, 4) (véase “¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis?”, página 81).

Identificar a los adultos con tos persistente que acuden a los centros de salud y someterlos a pruebas de tamizaje mediante el examen baciloscópico del esputo es más eficaz en relación con el costo que la MRM; tal proceder permite detectar específicamente a quienes están transmitiendo la tuberculosis. En los países o regiones donde los pacientes se restablecen en forma fehaciente, la educación de la comunidad debe brindarse de modo que la gente sepa que la tos persistente es anormal, esté informada sobre dónde puede hallar servicios de salud disponibles y convencida de la necesidad de consultar sin demora a un agente sanitario para la realización de un examen baciloscópico del esputo.

Los contactos de los pacientes tuberculosos con baciloscopía positiva corren alto riesgo de infectarse y desarrollar la tuberculosis, lo que justifica la detección activa de casos en ellos. Por lo tanto, se recomienda el examen de los contactos, en especial de los de pacientes con baciloscopía de esputo positiva, para identificar y tratar los casos de tuberculosis y brindar tratamiento preventivo a los que se encuentran en situación de alto riesgo, como los niños y los infectados por el VIH. Entre los residentes de instituciones con alto riesgo de transmisión tuberculosa (como cárceles, albergues para personas sin hogar y hospitalares), la evaluación de la tos en el momento del ingreso y las evaluaciones periódicas son útiles para detectar y tratar las fuentes de infección.

Referencias bibliográficas

1. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JP. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80:217–227.
2. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552).
3. Shimao T. *Tuberculosis case-finding*. Geneva, World Health Organization, 1982 (documento WHO/TB/82.131).
4. Fairly IM, Heap BJ. Pulmonary tuberculosis in Gurkhas in Hong Kong in the period 1984–1987 and the role played by routine radiology in case detection. *Journal of the Army Medical Corps*, 1989, 135:31–32.

2. ¿Qué es un caso de tuberculosis?¹

F. Luelmo²

El control de la tuberculosis procura reducir la diseminación de la infección. El método más eficaz para prevenir la transmisión es la identificación (mediante la detección de casos y el diagnóstico) y la curación de los pacientes con tuberculosis pulmonar que excretan bacilos tuberculosos y que constituyen las fuentes más potentes de contagio (1). Además, el control de la tuberculosis apunta a curar todas las formas de la enfermedad a fin de reducir la mortalidad y el sufrimiento humanos. Por lo tanto, a los fines de los programas de control de la tuberculosis, “un caso” se define como un paciente en el que la tuberculosis se ha confirmado bacteriológicamente o ha sido diagnosticada por un clínico (2).

Para los propósitos de estos programas, los casos se clasifican según el sitio de la lesión como pulmonares (con lesiones en el parénquima pulmonar) o extrapulmonares (con lesiones en cualquier otro órgano pero no en el parénquima pulmonar). Los casos pulmonares se clasifican además como con frotis de esputo positivo o con frotis de esputo negativo (que incluye los frotis de resultado desconocido). La positividad del frotis depende del número de bacilos tuberculosos (véase ¿Cuántos bacilos hay en una muestra de esputo hallada positiva en la baciloscopía?, página 12) y se correlaciona con el riesgo de contagiar a otras personas y el riesgo de morir por tuberculosis. Los contactos de los individuos con frotis positivo corren un riesgo mucho mayor de infección por *Mycobacterium tuberculosis* y de desarrollar la enfermedad que los contactos de los pacientes tuberculosos positivos solo por el cultivo (3). En los países donde se dispone rápidamente de técnicas de cultivo de las muestras de esputo, los casos con frotis negativo pueden clasificarse como casos “comprobados” de tuberculosis (cultivo positivo para el complejo de *M. tuberculosis*) o como “otros” (cultivo negativo o no disponible).

Al momento del diagnóstico, un paciente se clasifica para su registro según la quimioterapia antituberculosa previa como:

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Consultor, programas de control de la tuberculosis, Ginebra, Suiza

- nuevo: sin tratamiento previo o con menos de un mes de quimioterapia previa;
- con recaída: pacientes con frotis o cultivo positivo previamente tratados y declarados curados o con su tratamiento completado;
- con tratamiento fracasado: frotis de esputo positivo después de cinco o más meses de quimioterapia (o después de dos meses o más de tratamiento si al inicio el frotis de esputo era negativo);
- reintegrado después de incumplimiento: retorno al tratamiento después de una interrupción de dos meses o más;
- transferido: paciente proveniente de otro registro de tuberculosis para continuar el tratamiento; y
- otro: todos los casos que no entran en las categorías previas (incluye los pacientes crónicos, es decir aquellos con esputo positivo al final de un re-tratamiento).

Los casos de tuberculosis extrapulmonar y pulmonar con frotis de esputo negativo también pueden ser recaídas, fracasos o casos crónicos, pero esto es infrecuente y debe ser respaldado por datos bacteriológicos o anatomo-patológicos (2).

A los fines del registro, existen seis categorías de resultado terapéutico mutuamente excluyentes:

- *curado*: paciente cuyo frotis de esputo es negativo en el último mes de quimioterapia y que lo ha sido en por lo menos una oportunidad previa durante el tratamiento;
- *tratamiento completado*: paciente que completó la quimioterapia pero que no cumple los criterios para la curación o el fracaso (o después de dos meses o más de tratamiento si inicialmente su frotis de esputo era negativo);
- *fracaso terapéutico*: paciente cuyo frotis de esputo es positivo en el quinto mes o después durante el tratamiento;
- *fallecido*: paciente que muere por cualquier causa durante la quimioterapia;
- *incumplidor*: paciente cuyo tratamiento ha sido interrumpido por dos meses o más;
- *transferido*: paciente que ha sido transferido a otra unidad y cuyo resultado terapéutico se desconoce.

El éxito del tratamiento se define como la suma de los pacientes que se han curado y que han completado el tratamiento. En los países donde el cultivo es una práctica común, los pacientes pueden clasificarse como curados o bien con tratamiento fracasado según el resultado del cultivo (2).

Referencias bibliográficas

1. Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle*, 1976, 57:275–299.
2. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
3. Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

3. ¿Qué papel cumple la baciloscopy del esputo en quienes acuden a los centros de salud?

F. Luelmo¹

La baciloscopy del esputo es la manera más eficaz de identificar las fuentes de la infección tuberculosa. El método se emplea para diagnosticar tuberculosis en individuos con presunta enfermedad pulmonar y para identificar fuentes de infección en tosedores que acuden a los centros de salud por cualquier motivo. La baciloscopy del esputo también se utiliza para monitorear el progreso de los pacientes contagiosos durante la quimioterapia, incluida la confirmación de la curación.

Diagnóstico

La eficacia diagnóstica del examen baciloscópico del esputo se discute en “¿Cuán confiable es la baciloscopy de esputo?” (página 15). El examen del frotis tiene varias ventajas operativas sobre el cultivo: se dispone de los resultados más rápidamente, se correlaciona con la contagiosidad y permite identificar tanto a las personas con alto riesgo de muerte por tuberculosis si no se tratan, como a las que requieren más medicación en el régimen quimioterapéutico inicial debido a una carga bacteriana mayor.

Una parte de los pacientes que acuden a los centros de salud consultan al médico por síntomas que sugieren tuberculosis. El facultativo debe sospechar la enfermedad y realizar los estudios diagnósticos pertinentes. Para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar contagiosa, el examen más importante en personas que padecen tos crónica es la baciloscopy del esputo. La radiografía de tórax es útil para el diagnóstico diferencial de la enfermedad pulmonar en casos con baciloscopy negativa. La oportunidad de realizar los procedimientos diagnósticos dependerá de la prevalencia de la tuberculosis en la comunidad. En zonas de alta prevalencia, el estudio inicial debe ser la

¹ Consultor, programas de control de la tuberculosis, Ginebra, Suiza

baciloscopía. Para diagnosticar la enfermedad pulmonar en zonas de baja prevalencia de la enfermedad, la baciloscopía y la placa de tórax pueden realizarse simultáneamente, puede indicarse un curso corto de antibióticos no específicos para tuberculosis o emplearse la radiografía de tórax como procedimiento diagnóstico auxiliar antes del frotis y el cultivo. En todo caso, antes de diagnosticar tuberculosis pulmonar debe solicitarse a las personas con radiografías de tórax anormales que remitan varias muestras de esputo para su examen baciloscópico.

Detección de casos

La tuberculosis pulmonar contagiosa a menudo no se detecta hasta que se halla en una etapa avanzada, incluso cuando el paciente puede haber concurrido a centros de salud en las etapas iniciales de la enfermedad. Con frecuencia, los médicos no sospechan la tuberculosis o no solicitan exámenes baciloscopicos en pacientes tosedores, especialmente cuando la consulta no obedeció a problemas respiratorios. Se estima que no menos de 5% a 10% de los adultos que acuden a los centros de salud ambulatorios en países en desarrollo pueden presentar tos persistente de más de dos o tres semanas de duración (1, 2). La proporción de tuberculosis pulmonar con frotis positivo entre esos individuos depende de la prevalencia de la tuberculosis en la comunidad. La identificación sistemática de adultos con tos persistente entre los pacientes ambulatorios de un establecimiento general de salud permite detectar una gran proporción de fuentes de infección tuberculosa (3). Esto reduce la demora en el tratamiento e identifica a los pacientes contagiosos que representan un riesgo para la comunidad y también para otros pacientes y el personal del establecimiento de salud. El tratamiento exitoso de estos pacientes ejerce un efecto rápido sobre la prevalencia de tuberculosis, la mortalidad (4) y la transmisión (1).

En centros de salud con alta demanda de atención, el personal paramédico y administrativo debe ser enteramente responsable de la identificación de las personas con tos persistente y de su derivación para un examen del frotis. Este reconocimiento sistemático es una actividad de salud pública cuya sola intención es detectar y curar las fuentes de infección, y es complementaria de las pruebas diagnósticas que se realizan a las personas que consultan espontáneamente. Puesto que su objetivo es fundamentalmente beneficiar a la comunidad, el procedimiento debe ser simple, apropiado para el individuo y gratuito, y no debe distraer del propósito original del paciente al acudir a la clínica. Es importante registrar el nombre y la dirección del paciente: si el laboratorio detecta un frotis positivo, debe hallarse inmediatamente al enfermo e iniciar la quimioterapia.

El cultivo no es una prueba prioritaria para la detección sistemática de casos. Las personas con cultivo positivo resultan menos contagiosas que las que también tienen baciloscopía positiva. Además, el cultivo es más complejo y costoso que la microscopía, y existe una demora relativamente larga hasta que se obtienen los resultados.

La duración de la tos que un país elige como el umbral para recomendar la baciloscopía depende de la prevalencia de tuberculosis baciloscopícamen- te positiva, de la frecuencia con que la población acude a los centros de salud y de los recursos de laboratorio existentes. Si la prevalencia de tuberculosis es muy baja, no se justifica la detección sistemática de casos mediante baciloscopía en los adultos con tos (bajo rendimiento desde el punto de vista del costo y alto riesgo de positivos falsos). La concurrencia a los centros de salud varía en los distintos países. En los países más desarrollados la gente consulta antes y con mayor frecuencia, y la duración de la tos seleccionada como base para la detección debe ser más corta; sin embargo, esto aumenta la proporción de pacientes con tos inespecífica y la carga de tarea de los servicios de laboratorio, y reduce la eficacia en función de los costos. Los estudios sobre prevalencia de la tos en adultos que acuden a centros ambulatorios de salud ayudan a determinar la duración de la tos más apropiada para recomendar un examen del esputo en las condiciones habituales (2, 5, 6).

La detección de casos en pacientes ambulatorios mediante el examen microscópico del esputo aumenta significativamente la cantidad de fuentes de infección diagnosticadas. El número de pacientes ambulatorios investigados y la cantidad de frotis para diagnóstico y de fuentes detectadas son indicadores de la actividad de detección de casos. En el Perú, por ejemplo, se efectuaron 210 905 exámenes baciloscopicos en 1990, que condujeron a la identificación de 24 023 casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva. En 1993, se examinaron 602 000 frotis de 332 000 personas y se detectaron 35 646 casos. Hacia 1999 el número de casos con baciloscopía positiva había disminuido a 24 511, no obstante incrementarse la cantidad de frotis realizados a 1 938 201 en 1 085 749 personas (1, 4). La proporción de frotis positivos es un indicador indirecto de la repercusión del programa para reducir la prevalencia de tuberculosis en la comunidad. La tasa de positividad baciloscópica en personas con síntomas respiratorios en el Perú fue de 18,7% en 1990, 14,3% en 1991, 8,5% en 1993 y 2,7% en 1999. Del mismo modo, en Chile la tasa de positividad baciloscópica cayó de más de 10% a menos de 2% en dos décadas. Hacia 1999, en el Perú cada año se examinaba mediante baciloscopía de frotis a aproximadamente 5% de la población adulta para detectar la tuberculosis (1).

Baciloscopía del esputo durante la quimioterapia y a su término

El examen baciloscópico del esputo desempeña un papel fundamental en el monitoreo de la respuesta al tratamiento de los casos contagiosos de tuberculosis pulmonar. La baciloscopía debe efectuarse al final de la etapa inicial de la quimioterapia; si los frotis continúan siendo positivos, debe extenderse la etapa intensiva un mes más. Los frotis deben examinarse durante la etapa de continuación y a su término para confirmar la curación. La *tasa de conversión* a los dos o tres meses (definida como la proporción de pacientes inicialmente con baciloscopía positiva que pasan a tener frotis negativos, sobre el total que comenzó el tratamiento) es un buen indicador operativo. Muestra la capacidad del programa para mantener a los pacientes en tratamiento, obtener muestras para frotis y eliminar las fuentes de infección, y es un sustituto temprano del indicador de resultado del tratamiento (7). Con los regímenes de quimioterapia breve de eficacia alta, los frotis pueden ser positivos a los dos o tres meses debido a bacilos muertos en pacientes con cultivos negativos. Por lo tanto, el fracaso terapéutico sobre la base de la baciloscopía positiva no se considera hasta el quinto mes o después (véase “¿Cómo puede monitorearse el progreso del tratamiento?” página 286). Para establecer que un paciente tuberculoso se ha curado se requieren frotis negativos durante la quimioterapia y a su término.

Referencias bibliográficas

1. *Tuberculosis en el Perú: informe 1999*. Lima, Ministerio de Salud, 2000.
2. Baily GV et al. Potential yield of pulmonary tuberculosis cases by direct microscopy of sputum in a district of South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:875–892.
3. Banerji D, Anderson S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
4. Suárez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control efforts in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
5. Larbaoui, D et al. The efficiency of methods of diagnosing pulmonary tuberculosis: an investigation in a chest clinic in Algiers. *Tubercle*, 1970, 51:403–411.
6. Grinspun M, Rojas L. Comparison between radiological and bacteriological finding in tuberculosis. *Revista Médica de Chile*, 1973, 101:797–805.
7. *An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control*. Geneva, World Health Organization, 2000 (documento WHO/CDS/TB/2002.297).

4. ¿Cuántos bacilos hay en una muestra de esputo hallada positiva en la baciloscopía?

*K. Toman*¹

Si un frotis se prepara correctamente, el número de bacilos que contenga se correlacionará con su concentración en el esputo. Esta relación numérica, que ha sido investigada por varios autores (1–4), puede ilustrarse con el siguiente ejemplo.

La cantidad de esputo en un portaobjetos para preparar un frotis es de alrededor de 0,01 ml. Este volumen se extiende en un área de 200 mm² (10 x 20 mm). Puesto que el área observada microscópicamente en un campo de inmersión en aceite es de alrededor de 0,02 mm², es menester leer unos 10 000 de esos campos para examinar todo el frotis con un aumento de 1000x, es decir, 100x de la lente del objetivo de inmersión y 10x del ocular. (El tamaño de un campo en la microscopía de fluorescencia es de unas 15 veces esa magnitud con un objetivo de 25x y un ocular de 10x.) Al examinar un largo (20 mm) del frotis, se leen unos 100–120 campos microscópicos, que representan alrededor de 1% del preparado. Los cálculos que anteceden corresponden a un frotis de 10 x 20 mm; en la práctica real se emplean generalmente extendidos de 20 x 30 mm.

Por tanto, si una muestra de esputo contiene cerca de 5000 bacilos por mililitro, el extendido completo contendrá (si se lo ha preparado como se describió) cerca de 50 bacilos. Si esos 50 bacilos estuvieran distribuidos uniformemente en los 10 000 campos del preparado, habría un bacilo cada 200 campos. Si se examinaran 100 campos, la probabilidad de detectar ese bacilo sería de 50%. Para hallar por lo menos tres bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), se deberían leer unos 600 campos. Si se examinaran 300 campos, la probabilidad de hallar tres bacilos también sería de 50% (5–7).

Además, para hallar un bacilo ácido-alcohol resistente por cada 10 campos (o 10 por cada 100 campos) sería menester que hubiera unos 1000 bacilos en el frotis (10 000 campos) o 100 000 (10⁵) por mililitro de esputo (cuadro 1). Para hallar un bacilo ácido-alcohol resistente por campo, en promedio, se requerirían

¹ Fallecido.

Cuadro 1**Cantidades estimadas de bacilos ácido-alcohol resistentes en especímenes de espumo y cantidades probables de bacilos en los frotis (valores mínimos estimados)**

No. de campos de inmersión en aceite por bacilo	No. de bacilos por frotis	No. de bacilos por mililitro de espécimen
100	100	10 000
10	1 000	100 000
1	10 000	1 000 000

10^6 bacilos por mililitro de espumo (cuadro 1). Por lo tanto, un espécimen que es hallado uniformemente positivo debe contener por lo menos 100 000 BAAR por mililitro.

Estos cálculos se basan en el supuesto de que los bacilos se hallan distribuidos uniformemente en todo el espécimen, es decir, que cada porción de material tomado del espécimen contendrá la misma cantidad de BAAR uniformemente diseminados en todo el frotis. Sin embargo, se sabe que los bacilos no se distribuyen de ese modo, sino que suelen hacerlo en acúmulos. Por lo tanto, cuando se toman varias muestras de un espécimen de espumo, el número de bacilos variará de una muestra a otra. No obstante, cuando se emplearon técnicas de cultivo especiales para comparar la cantidad de bacilos en un gran número de muestras tomadas de espécímenes de espumo diferentes, se efectuaron ciertas observaciones importantes. En particular, el número de colonias cultivadas de muestras tomadas del mismo espécimen varió solo dentro de ciertos límites, no lo hizo al azar (véase “¿Cuán confiable es la baciloscopía de espumo?”, página 15). Del mismo modo, las variaciones en los recuentos de colonias entre las muestras de espécímenes diferentes no se produjeron aleatoriamente, sino que se debieron a las diferentes concentraciones de BAAR en los espécímenes. Por tanto, no obstante la considerable variación en el muestreo, el número de bacilos en el frotis se corresponde bastante ajustadamente con la concentración de bacilos en el espumo (4). Por debajo de cierta concentración de bacilos en un espécimen de espumo, la probabilidad de que algunos BAAR sean transferidos del espécimen al extendido y luego hallados en la baciloscopía se aproxima a cero. Se ha calculado que, en condiciones de laboratorio óptimas, puede lograrse un frotis positivo con solo entre 100 y 1000 microorganismos por mililitro (8), pero un cálculo más práctico ronda los 10 000 microorganismos. La sensibilidad informada de un frotis único de espumo es de solo 22% a 43%, pero la tasa de detección crece considerablemente cuando se analizan varios espécímenes; por ejemplo, cuando se examinan dos o tres frotis en dos días, cerca de 50% a 70% de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa tendrán extendidos positivos (9).

Referencias bibliográficas

1. de Carvalho E. Was leistet die mikroskopische Untersuchung, das Kulturverfahren und der Tierversuch bei der Ermittlung kleinster Tuberkelbazillenmengen im Untersuchungsmaterial? [¿Cuán útiles son la observación microscópica, los métodos de cultivo y los experimentos en animales para determinar las cantidades más pequeñas de bacilo tuberculoso en las muestras?] *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1932, 63:305–317.
2. Cruikshank DB. Bacteriology. En: Sellors TH, Livingstone JL, eds. *Modern practice of tuberculosis*. Vol. 1. London, Butterworths, 1952:53–77.
3. Hobby GL et al. Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1973, 4:94–104.
4. David HL. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, US Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, 1976:147.
5. Smithwick RW. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*. Atlanta, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
6. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
7. American Thoracic Society, Scientific Assembly on Tuberculosis. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis and mycobacterial diseases*. New York, American Lung Association, 1974.
8. Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 1994, 19:396–401.
9. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.

5. ¿Cuán confiable es la baciloscopía de esputo?

K. Toman¹

Para evaluar cuantitativamente la fiabilidad de la baciloscopía, es preciso responder los siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la probabilidad de hallar bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en frotis preparados de especímenes con escasos, algunos o abundantes bacilos?
2. ¿Cuál es la probabilidad de comunicar un resultado positivo (falso) de frotis provenientes de especímenes sin bacilos tuberculosos?
3. ¿Cuál es la frecuencia de acuerdo entre microscopistas o laboratorios que comunican resultados de frotis preparados a partir de los mismos especímenes?

El cuadro 1 del capítulo 4 (“¿Cuántos bacilos hay en una muestra de esputo hallada positiva en la baciloscopía?”, página 12), brinda parte de la respuesta al primer interrogante. Las cifras del cuadro provienen de hallazgos experimentales y se extrapolaron suponiendo que los bacilos se distribuyen uniformemente en todo el espécimen. Sin embargo, y dado que el contenido bacilar varía de una muestra a otra, esas mediciones deben realizarse en un gran número de especímenes, tomando los resultados del cultivo como patrón (1). En varios estudios (2, 3), los recuentos bacilares de los frotis se compararon con el número de colonias que se desarrollaron en los cultivos preparados a partir del mismo espécimen.

En un estudio cooperativo de ocho laboratorios, se confirmó que los recuentos de colonias de muestras tomadas a partir del mismo espécimen variaron de una muestra a otra, si bien esas variaciones fueron mínimas.² La

¹ Fallecido.

² David HL et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (documento inédito preparado para el Comité de Expertos en Tuberculosis de la OMS, Ginebra, 1973).

disparidad entre los recuentos de colonias de muestras provenientes de diferentes especímenes se debió fundamentalmente a la variación en la concentración de bacilos en esos especímenes. Se concluyó, por lo tanto, que existe una correlación positiva directa entre la concentración de bacilos cultivables en los especímenes, el número de BAAR en los frotis correspondientes y la probabilidad de identificarlos en la microscopia. Los resultados (cuadro 2) muestran que la probabilidad de hallar BAAR en un frotis aumenta con la concentración de bacilos en el espécimen. Si se representan los datos en un gráfico se obtiene una curva continua, que muestra que la probabilidad de 50% de hallar BAAR en el frotis corresponde a una concentración de aproximadamente 6000 bacilos por mililitro. En estudios previos (2, 3) se comunicaron valores similares.

Para verificar estos hallazgos, David y sus colaboradores intentaron determinar la probabilidad de no hallar BAAR alguno en el frotis de diferentes concentraciones de bacilos estimadas mediante recuentos de viabilidad.² Estos autores examinaron 431 especímenes en tres experimentos independientes. Las concentraciones bacilares oscilaron entre 1500 y 300 000 bacilos por mililitro.

Cada microscopista debía examinar frotis provenientes de todos los especímenes obtenidos de un grupo seleccionado de pacientes. Un protocolo estándar aseguró la uniformidad de los procedimientos técnicos empleados por los laboratorios participantes en la preparación y el examen de los frotis. La investigación se diseñó de tal modo que los microscopistas no pudieran saber los resultados obtenidos por los demás o el origen de los especímenes,

Cuadro 2

Número de bacilos ácido-alcohol resistentes observados en los frotis, concentraciones de bacilos cultivables en especímenes de esputo y probabilidad de resultados positivos^a

Número de bacilos observados	Concentración calculada de bacilos por mililitro del espécimen	Probabilidad de un resultado positivo
0 en 100 o más campos ^b	<1 000	<10,00%
1–2 en 300 campos	5 000–10 000	50,00%
1–9 en 100 campos	Alrededor de 30 000	80,00%
1–9 en 10 campos	Alrededor de 50 000	90,00%
1–9 por campo	Alrededor de 100 000	96,20%
10 o más por campo	Alrededor de 500 000	99,95%

^a Fuente: referencia 1.

^b Aproximadamente 0,01 ml de esputo homogeneizado se colocó sobre el portaobjetos y se extendió en un área de unos 200 mm². El área de un campo microscópico visto con objetivo de inmersión en aceite y a un aumento de 1000x es de 0,02 mm². Por tanto, un frotis contendría unos 10 000 de esos campos (véase “¿Cuántos bacilos hay en una muestra de esputo hallada positiva en la baciloscopía?”, página 12).

o tener acceso a información alguna que pudiera producir sesgos. En el cuadro 3 se presentan los porcentajes de frotis comunicados como negativos.

El cuadro 3 muestra que la probabilidad de no hallar BAAR en los frotis decrece uniformemente a medida que aumenta la concentración de bacilos en el espécimen. Cuando la concentración supera los 100 000 microorganismos por mililitro, la probabilidad de obtener un resultado negativo en el frotis se acerca a cero. Esto confirma hallazgos previos de que los frotis que han sido uniformemente positivos, en cualquier examen, se prepararon, por lo general, a partir de especímenes con 10^5 – 10^6 o más BAAR por mililitro.

No obstante, emplear los recuentos de colonias en el cultivo para calcular el contenido bacilar del esputo tiene sus limitaciones y es técnicamente difícil obtener resultados precisos con este método. Se requiere examinar gran cantidad de muestras y emplear una técnica especial para minimizar el error técnico que surge cuando los especímenes contienen una gran proporción de bacilos en agregados. (Es imposible determinar si una colonia en un medio de cultivo se ha desarrollado a partir de un solo bacilo o de un acúmulo de bacilos). Por otra parte, los BAAR que es dable observar en el microscopio pueden no ser siempre aptos para crecer en el cultivo, por ejemplo, porque están muertos o no son viables (véase “¿Cuáles son las causas principales de que un frotis de esputo resulte falsamente positivo o falsamente negativo?”, página 25). Por lo tanto, los investigadores escogieron un método que no depende de los resultados del cultivo.

Cuadro 3

Frecuencia (probabilidad) de resultados negativos en frotis de especímenes con diferentes concentraciones bacilares calculadas por el cultivo (recuentos de colonias)^a

Concentración calculada de bacilos por mililitro de espécimen	Experimento No.			Media (%)
	1	2	3	
	Resultados negativos (%)			
1 500	—	85	92	88,5
3 000	84	83	77	81,3
15 000	25	28	6	19,6
30 000	16	30	6	17,3
150 000	0	0	5	1,6
300 000	0	0	0	0,0
No. de frotis estudiados	42	100	289	—

^a Reproducido con cambios de redacción mínimos de David HL et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos, Centros para el Control de Enfermedades (documento inédito preparado para el Comité de Expertos en Tuberculosis de la OMS, Ginebra, 1973).

Puesto que el objetivo fue medir la fiabilidad (reproducibilidad de los resultados) del método baciloscópico, se compararon los informes de varios microscopistas competentes que examinaron frotis del mismo espécimen. Independientemente de que un informe fuera correcto o erróneo, se evaluó la frecuencia de acuerdo o desacuerdo entre los microscopistas. Los frotis se leyeron en forma estrictamente independiente, según un protocolo. El experimento se dispuso tal como se comenta seguidamente.

Cuatro microscopistas leyeron 54 espécímenes. De cada espécimen se prepararon cuatro frotis (uno por microscopista) y se examinaron independientemente. Los cuatro resultados obtenidos de cada espécimen se registraron según los siguientes resultados: negativo, dudoso (1–9 bacilos en 100 campos microscópicos) o positivo (1+, 2+ o 3+). Se compararon por separado los resultados de cada espécimen; el resultado de un microscopista se comparó con los resultados de los otros tres microscopistas en todas las combinaciones posibles. De ese modo, se obtuvieron 12 resultados para cada espécimen. Por este medio, fue posible construir un cuadro de correlaciones (cuadro 4) que muestra la frecuencia de acuerdo y de desacuerdo entre los cuatro microscopistas. El número total de comparaciones fue de 648, cuatro de las cuales no se comunicaron.

El cuadro 4 muestra que la mayor frecuencia de acuerdo se produjo en los resultados extremos, es decir, negativo y 3+ (todos los resultados iguales se hallan sobre la línea diagonal). Además, en este cuadro puede verse que, cuando un microscopista notificaba un resultado como negativo o dudoso,

Cuadro 4

Frecuencia del acuerdo y el desacuerdo entre los microscopistas^a

Informe de un microscopista	Informes de todos los demás microscopistas					No. total de observaciones
	Negativo	Dudoso	1+	2+	3+	
Negativo	233	25	8	2	0	268
Dudoso ^c	24	5	1	7	4	41
1+	8	2	11	18	4	43
2+	2	8	16	39	50	115
3+	0	4	4	49	120	177
Total	267	44	40	115	178	644
	311		333			

^a Fuente: David HL et al. *Sensitivity and specificity of acid-fast microscopy*. Atlanta, GA, Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos, Centros para el Control de Enfermedades (documento inédito preparado para el Comité de Expertos en Tuberculosis de la OMS, Ginebra, 1973).

^b Las cifras en el recuadro son las lecturas comunicadas por cualquier microscopista como positivas, es decir, 1+, 2+ o 3+.

^c Definido como 1–9 bacilos en 100 campos microscópicos.

en solo 22 ocasiones de 309 (7%) otro microscopista comunicó un resultado positivo (1+, 2+ ó 3+). En otras palabras, existió acuerdo entre los microscopistas en 287 casos de 309 (93%). Del mismo modo, cuando un microscopista notificaba un resultado positivo, la probabilidad de acuerdo con los otros fue de 311 en 335 (93%).

La menor frecuencia de acuerdo se produjo en los resultados informados como “dudoso” (véase el cuadro 4): cuando un microscopista comunicaba dicho resultado existía un 88% de probabilidad (36 de 41 ocasiones) de que los otros microscopistas estuvieran en desacuerdo. En 24 de 41 oportunidades (59%) el resultado notificado por los otros microscopistas fue negativo. Esto concuerda con los hallazgos de otra investigación, en la que los especímenes de esputo de pacientes con síntomas pulmonares resultaron negativos en los cultivos en tres de cuatro casos cuando solo se habían observado uno o dos BAAR en el frotis (HG ten Dam, 1976, observaciones inéditas). La definición de dudoso empleada en este estudio clásico fue el hallazgo de uno o dos BAAR en el frotis; esos extendidos deben repetirse.

Respecto de la gradación de los resultados positivos, los datos muestran que el acuerdo declinaba abruptamente por debajo del valor 3+ (cuadro 5). Según el cuadro 5, el acuerdo en los resultados 1+ y 2+ fue bastante bajo: 25% y 34% (véanse las cifras sobre la diagonal). De tal modo, la diferenciación entre el valor 1+ y el valor 2+ parece ser más bien ilusoria.

El experimento antes mencionado mostró la alta fiabilidad (reproducibilidad) de los resultados. En el examen independiente de frotis preparados a partir de los mismos especímenes, la frecuencia de acuerdo entre microscopistas con idéntica capacidad puede llegar a 93%. Sin embargo, estos resultados se alcanzaron en condiciones experimentales y con técnicos de laboratorio experimentados. Surge, entonces, el interrogante: “¿Cómo opera la baciloscopía en condiciones de campo, en especial en los centros de salud periféricos de países en desarrollo?” A continuación, la respuesta.

Cuadro 5

Frecuencia del acuerdo y el desacuerdo entre cuatro microscopistas sobre los valores de los resultados positivos (cifras del cuadro 4 presentadas en porcentajes)

	Todos los demás microscopistas					Total (%)	
	Negativo	Dudoso	1+	2+	3+		
Informe de un microscopista	1+	19	5	25	42	9	100
	2+	2	7	14	34	43	100
	3+	0	2	2	28	68	100

La baciloscopía en condiciones de campo en los países en desarrollo

En los centros de salud periféricos, la recolección del esputo, la preparación y la coloración de los frotis y su examen microscópico suelen llevarlas a cabo microscopistas con experiencia limitada y en condiciones subóptimas. Esto se verifica en la mayoría de los centros de salud periféricos en zonas rurales, a los que acuden la mayor parte de los pacientes aquejados por síntomas pulmonares. En general, se les realiza un examen de esputo para el diagnóstico. Por lo tanto, la detección de casos habitual en los países en desarrollo depende fundamentalmente, además de los factores operativos, de la realización técnica de la baciloscopía.

Para evaluar la calidad técnica de los exámenes de esputo en los centros de salud rurales, se llevaron a cabo varios estudios en el Instituto Nacional de la Tuberculosis, de Bangalore, India (4, 5). En un distrito del sur de ese país, donde se ejecutó un programa distrital de tuberculosis unos seis meses antes de la investigación, se analizó el desempeño de nueve centros de salud elegidos al azar. Los microscopistas de esos centros eran trabajadores de la salud no especializados que habían sido adiestrados durante unas dos a cuatro semanas en la recolección y el examen del esputo según un manual que se les proveyó. Un técnico experimentado de laboratorio, que también pertenecía al equipo de control de la tuberculosis (6, 7), los adiestró en el propio lugar de trabajo. El equipo era responsable de la ejecución y supervisión del programa en todo el distrito (población: 1,5 millones de habitantes).

Método de evaluación

En cada uno de los nueve centros, se tomó una muestra de esputo de cada paciente afectado por tos crónica y se preparó y examinó un frotis inmediatamente (muestra inmediata).

El preparado se remitió luego, junto con el espécimen, al laboratorio del Instituto Nacional de la Tuberculosis, donde se lo reexaminó. El espécimen se empleó para preparar un frotis fresco (duplicado), así como para el cultivo. Los resultados obtenidos en el centro de salud periférico se compararon luego con los del laboratorio de referencia, es decir, los resultados del:

- reexamen del frotis realizado en el centro periférico;
- examen del frotis duplicado; y
- examen del cultivo.

Los resultados se analizaron y tabularon, desde el punto de vista de la sublectura o la sobrelectura, separadamente para cada centro de salud. El resultado del cultivo se tomó como el patrón de evaluación. De 1681 especímenes, se hallaron 228 (13,6%) cultivos positivos y 1453 (86,4%) negativos.

Sobrelectura de especímenes con cultivo negativo

Para calcular el grado de sobrelectura en los centros de salud periféricos, los especímenes con cultivo negativo se tomaron como el estándar y se compararon con los resultados de los frotis correspondientes comunicados por los centros periféricos y por el laboratorio de referencia (cuadro 6).

Hubo 1453 especímenes negativos por cultivo, 2,6% de los cuales fueron notificados por el centro de salud como positivos. Los mismos frotis se reexaminaron en el laboratorio de referencia, que comunicó 1,3% como positivos. Por tanto, la sobrelectura fue, en promedio, mayor en el centro de salud periférico que en el laboratorio de referencia. No obstante, un análisis más detallado muestra que esa diferencia fue atribuible principalmente a un solo centro (E). Cuando ese centro se excluyó del análisis, el porcentaje de sobrelectura cayó a 1,9%. El porcentaje de sobrelectura en el examen de los frotis duplicados fue de 1,2%, comparado con 1,3% en el reexamen (5).

Sublectura de especímenes con cultivo positivo

Para calcular el grado de sublectura en los centros de salud periféricos, los especímenes con cultivo positivo se tomaron como el estándar y se compararon con los resultados de los frotis correspondientes comunicados por los centros periféricos y por el laboratorio de referencia (cuadro 7).

Cuadro 6

Sobrelectura de los frotis (preparados de especímenes con cultivo negativo) leídos en el centro de salud periférico y en el laboratorio de referencia^a

Centro	No. total de especímenes con cultivo negativo	Leído como frotis positivo en:	
		centro de salud periférico	laboratorio de referencia
A	306	5	4
B	233	8	1
C	159	7	7
D	156	2	2
E	108	12	2
F	111	3	1
G	100	1	1
H	84	0	1
I	196	0	0
Total	1453 (100%)	38 (2,6%)	19 (1,3%)

^a Fuente: referencia 5.

Cuadro 7

Sobrelectura de los frotis (preparados de especímenes con cultivo negativo) leídos en el centro de salud periférico y en el laboratorio de referencia^a

Centro	No. total de especímenes con cultivo positivo	Leído como frotis positivo en:	
		centro de salud periférico	laboratorio de referencia
A	101	27	26
B	21	7	8
C	23	7	5
D	22	19	9
E	15	6	6
F	16	5	4
G	15	7	5
H	10	8	3
I	5	1	1
Total	228 (100%)	87 (38,2%)	67 (29,4%)

^a Fuente: referencia 5.

Hubo 228 especímenes positivos por cultivo, 87 de los cuales (38,2%) y 67 (29,4%), respectivamente, fueron comunicados por el centro de salud y por el laboratorio de referencia como frotis positivos. Así pues, la sublectura en el centro de salud periférico fue peor que en el laboratorio de referencia (38% y 29,4%, respectivamente). Esa diferencia se debió principalmente al mal desempeño de dos centros (D y H). Cuando esos dos centros se excluyeron del análisis, el grado de sublectura en los centros periféricos y el laboratorio de referencia fue prácticamente el mismo: 23% y 26%, respectivamente.

Los autores del estudio llegaron a la conclusión de que la sobrelectura de los microscopistas de los centros de salud periféricos fue un problema en uno solo de los nueve centros. El adiestramiento complementario, la supervisión u otra acción correctiva pueden rectificar la deficiencia observada. Esto también se aplica a la sublectura en dos de los centros, donde se necesitaba adiestramiento correctivo y supervisión adecuada. La comparación de estos resultados con los obtenidos en otros laboratorios antituberculosos de la India (8, 9) reveló intervalos de sobrelectura y de sublectura de similar amplitud cuando se tomaron como base los resultados de cultivos.

Los autores también concluyeron que el personal no especializado de los centros generales de salud es capaz de realizar satisfactoriamente la bacilos-copia. Teniendo en cuenta el corto período de adiestramiento generalmente recibido, puede esperarse que, con supervisión continua y readiestramiento

correctivo, el desempeño de tales microscopistas puede mantenerse en un nivel satisfactorio (véase “¿Cuáles son las causas principales de que un frotis de esputo resulte falsamente positivo o falsamente negativo?”, página 25).

En un estudio similar comunicado desde Argelia (10), los resultados del reexamen de los frotis preparados y leídos por personal no especializado en un centro de salud periférico, y releídos en un laboratorio de referencia, fueron similares. Por tanto, la lectura doble de 104 frotis arrojó un 95% de resultados idénticos. De 86 frotis clasificados como negativos por el laboratorio central, dos fueron leídos como positivos por el centro de salud periférico, y de 18 extendidos leídos como positivos por el laboratorio central, tres fueron informados como negativos por el centro de salud periférico. Los autores recomendaron la realización de baciloscopía directa en los centros de salud periféricos, con la supervisión de un laboratorio central. Además, señalaron que tiene poco sentido bregar por técnicas de diagnóstico más refinadas o por mayor precisión mientras los servicios de salud continúen siendo incapaces de proveer quimioterapia adecuada para cada caso diagnosticado —el objetivo principal de la detección de casos—.

Ambos estudios de campo indicaron que la baciloscopía realizada por trabajadores de la salud no especializados puede ser confiable. Técnicos calificados pueden brindar entrenamiento incluso en los lugares de trabajo. Sin embargo, para alcanzar un grado satisfactorio de aptitud debe asegurarse el readiestramiento de aquellos cuyo desempeño se encuentra por debajo de los niveles estándares. El reexamen de los extendidos y el examen de los frotis duplicados preparados con los mismos especímenes son procedimientos útiles para la supervisión y la valoración técnica de la baciloscopía en los centros de salud periféricos. En una etapa posterior, cuando se incorpora la posibilidad del cultivo, este último debe emplearse fundamentalmente para evaluar el diagnóstico mediante baciloscopía directa y luego, si es factible, para el diagnóstico clínico y la evaluación de la quimioterapia.

Referencias bibliográficas

1. David HL. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Communicable Disease Center, 1976:147.
2. de Carvalho E. Was leistet die mikroskopische Untersuchung, das Kulturverfahren und der Tierversuch bei der Ermittlung kleiner Tuberkelbazillenmengen im Untersuchungsmaterial? [¿Cuán útiles son la observación microscópica, los métodos de cultivo y los experimentos en animales para determinar las cantidades más pequeñas de bacilo tuberculoso en las muestras?] *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1932, 63:305–317.
3. Cruickshank DB. Bacteriology of tuberculosis. En: Sellors TH, Livingston JL, eds. *Modern practice of tuberculosis. Vol 1*. London, Butterworths, 1952:53–77.
4. Rao KP et al. Assessment of diagnosis of pulmonary tuberculosis by sputum microscopy in a district tuberculosis programme. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1971, 18:10–21.
5. Nagpaul DR et al. Case-finding by microscopy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 61:148–158.

6. Toman K. Tuberculosis. The training of key-organizers. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:165–169.
7. Nagpaul DR. Tuberculosis control teams. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1972, 19:3–11.
8. Holst E, Mitchison DA, Radhakrishna S. Examination of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Indian Journal of Medical Research*, 1959, 47:495–499.
9. Sikand BK, Ranga Rao R. A simple pre-treatment technique for sputum comprising the use of a combination of pancreatin and cetavlon for the routine cultivation of tubercle bacilli. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1958, 5:76–86.
10. Boulahbal F, Mazouni L, Chaulet P. Prospective study of the organization and supervision of the bacteriological diagnosis of pulmonary tuberculosis in a case-finding network in Algeria. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1976, 51:313–321.

6. ¿Cuáles son las causas principales de que un frotis de esputo resulte falsamente positivo o falsamente negativo?

K. Toman¹

Resultados positivos falsos

Partículas ácido-alcohol resistentes que no son bacilos tuberculosos

Ocasionalmente, un espécimen de esputo o un frotis pueden contener partículas que sin ser *Mycobacterium tuberculosis* son ácido-alcohol resistentes, es decir, que retienen la coloración roja (carbolfucsina) cuando se las procesa con el método de Ziehl-Neelsen y resisten la decoloración con ácido-alcohol. Estas partículas rojas a veces remedian los bacilos tuberculosos. Se trata de ciertas partículas alimentarias (por ejemplo, ceras y aceites), precipitados, otros microorganismos, sustancias inorgánicas y artefactos (1–6).

Partículas alimentarias. Para eliminar las partículas alimentarias, el paciente debe enjuagarse la boca con agua limpia (sin emplear pasta dentífrica ni antisépticos) antes de producir el espécimen de esputo. Lo mejor es producir el espécimen antes del desayuno.

Colorantes precipitados. Es sumamente fácil diferenciar los colorantes precipitados de los bacilos ácido-alcohol resistentes, pero pueden entorpecer la lectura u ocasionalmente confundir a un microscopista inexperto. Pueden eliminarse mediante el filtrado de las soluciones colorantes. No obstante, es más seguro emplear soluciones frescas de preparación reciente y colocarlas en frascos perfectamente limpios que recurrir a soluciones colorantes viejas.

Bacilos saprófitos ácido-alcohol resistentes. Los bacilos ácido-alcohol resistentes existen normalmente en el suelo y el agua, y pueden a veces contaminar un espécimen o un frotis durante su procesamiento. Esto puede evitarse mediante el empleo de agua destilada contenida en envases perfectamente limpios.

¹ Fallecido.

Micobacterias no tuberculosas y especies de Nocardia. Estos microorganismos aparecen a veces en los especímenes de esputo. Cuando provocan neumopatías pueden verse en grandes cantidades.

Esporas de Bacillus subtilis. Son muy raros, en su mayoría en forma ovoide y de mayor tamaño que los bacilos tuberculosos.

Levaduras. Las levaduras pueden adquirir una tinción ligeramente roja. Después de la fijación con calor, pueden estallar y formar grupos de gránulos grandes.

Fibras y pólenes. Las fibras, como la lana, el algodón, el papel de filtro y el bambú, generalmente se presentan en forma aislada, casi siempre en un solo campo microscópico. El polen de ciertas coníferas se observa como bastones cocoides cortos que aparecen raramente en los especímenes.

Rayaduras en el portaobjetos. Los rasguños a veces pueden retener la tinción roja y confundir al microscopista inexperto. Generalmente aparecen como filas paralelas, por lo común son más largas que los BAAR y onduladas. Pueden identificarse con facilidad porque se las detecta en un plano más profundo del portaobjetos, por debajo del extendido, y desaparecen al enfocar las células (por ejemplo, los leucocitos) del preparado.

Contaminación por transferencia de bacilos de un frotis a otro

Los bacilos ácido-alcohol resistentes pueden ser transferidos accidentalmente de un extendido positivo a otro negativo cuando se procesan simultáneamente varios portaobjetos en los tanques de coloración y decoloración. Esto puede evitarse con el procesamiento individual de cada portaobjetos, por ejemplo en una gradilla. La contaminación también puede ocurrir cuando el asa de alambre empleada para preparar los extendidos no se flamea correctamente. La contaminación de esta fuente puede evitarse utilizando varillas descartables de madera para preparar los frotis.

Los bacilos ácido-alcohol resistentes también pueden ser transferidos en forma accidental cuando la varilla de vidrio o gotero empleado para colocar el aceite de inmersión sobre el portaobjetos toca la superficie de un extendido positivo y transfiere parte del material al siguiente portaobjetos. Esto también puede suceder si la lente para inmersión en aceite toca el preparado o cuando se emplea papel de filtro para secar varios frotis teñidos consecutivamente. Por estas razones, el gotero de aceite no debe tocar el extendido —el aceite debe gotear libremente sobre el preparado— y el objetivo de inmersión en aceite nunca debe hacer contacto con la superficie del extendido. Antes de examinar un nuevo frotis, debe eliminarse el aceite de la lente de inmersión con papel especial para limpiar lentes o con un trozo de algodón limpio. No debe emplearse papel de filtro, o utilizarlo solo para un portaobjetos. Los portaobjetos nunca deben usarse más de una vez para la detección de BAAR.

Resultados negativos falsos

Los resultados negativos falsos (1–6) pueden deberse a deficiencias en la preparación, el tefido o la lectura del frotis. La correcta toma del espécimen y la posterior selección de las partículas de esputo son esenciales para la preparación del frotis y deben recibir atención especial. La escasa calidad de la muestra de esputo es la causa más común de un frotis de esputo negativo en un paciente tuberculoso con frotis positivo. Seguidamente se describen las causas más frecuentes de los resultados negativos falsos.

Toma incorrecta del esputo

A veces no se instruye claramente a los pacientes sobre qué constituye un espécimen adecuado de esputo y cómo producirlo. Debe dejarse claro que la saliva y las secreciones nasofaríngeas no son aptas para el examen. Debe alentarse a los pacientes para que se incorporen y dárseles tiempo para producir un esputo bronquial desde la profundidad del tórax. Debe solicitárseles que inspiren profundamente varias veces y tosan tan fuerte y profundamente como puedan. Si varios intentos sucesivos fracasan, se puede provocar una tos vigorosa con expectoración rozando suavemente la superficie interna de la epiglotis o de la tráquea con un hisopo. En algunos pacientes pueden requerirse otras técnicas para estimular la expectoración, como la inducción con aerosol, la administración de betaagonistas, la aspiración gástrica y la broncoscopia. Se ha demostrado que la inhalación de una solución salina hipertónica (3%) tibia administrada con un nebulizador induce la producción de suficiente material para el análisis (7). Es más probable que los espécímenes producidos temprano en la mañana, y no los obtenidos más tarde, resulten BAAR positivos. Si se necesita un espécimen de esputo de la mañana temprano, se debe dar a los pacientes un recipiente e indicarles que depositen allí su primer esputo producido en la mañana, antes del desayuno.

Almacenamiento incorrecto de los espécímenes de esputo y de los frotis teñidos

Los frotis teñidos pueden perder su coloración debido a la exposición a la luz solar, la radiación (por ejemplo, la luz ultravioleta), el calor excesivo o los largos períodos (más de una semana) de almacenamiento en ambientes húmedos y calurosos (8). Sin embargo, incluso después de un mes de almacenamiento en climas tropicales, los espécímenes presentan casi la misma frecuencia de positividad de los frotis; por lo tanto, deben examinarse todas las muestras remitidas.

Los frotis teñidos con fluorocromo pierden su fluorescencia con el almacenamiento.

Selección de partículas de esputo inadecuadas para la preparación de los frotis

Los bacilos tuberculosos se encuentran con mayor probabilidad en pequeñas masas redondeadas (“lentejas”) de sustancia amarillenta o gris-verdosa, espesa, de consistencia cremosa. (Tales masas generalmente contienen tejido caseoso necrótico proveniente de una cavidad pulmonar.) Si el esputo no se trata con un método especial de concentración que incluya la centrifugación, esas masas deben ser cuidadosamente separadas del resto del esputo y transferidas a un portaobjetos. Se las puede observar más fácilmente en el esputo contra un fondo oscuro.

Preparación de los extendidos y tinción de los frotis incorrectas

También pueden obtenerse resultados negativos falsos cuando:

- se ha extendido demasiado poco material en el portaobjetos, de modo que el frotis es excesivamente delgado;
- el frotis es muy espeso y por lo tanto no deja pasar suficiente luz a su través;
- el portaobjetos fue sobrecaalentado durante la fijación del frotis;
- el extendido no ha sido fijado suficientemente y se han lavado partes del material;
- la coloración con carbolfucsina fue muy breve o fue excesiva por la ebullición; o
- la contracoloración fue muy intensa, de modo que los BAAR han sido enmascarados.

Examen inadecuado del frotis

Si el examen microscópico del frotis se lleva a cabo desordenadamente o en forma muy breve, se pueden examinar muy pocos campos. También se pueden obtener resultados negativos falsos si el microscopista es incapaz de distinguir los BAAR teñidos de rojo debido a daltonismo u otro trastorno visual.

Otras causas de resultados falsos***Errores administrativos***

En ocasiones, los resultados falsos pueden deberse a errores administrativos. Tales errores pueden ser:

- identificación errónea de los pacientes, errores en los nombres, confusión de los nombres o de los números de clave de los especímenes y portaobjetos;

- errores en la rotulación de los envases (por ejemplo, escritura de la identificación en la tapa y no sobre la pared del recipiente); y
- registro o informe falsos.

Errores en la lectura

Los errores del observador o lector se producen en prácticamente todas las tareas diagnósticas clínicas y de laboratorio. La naturaleza de este fenómeno, a menudo referido como el “factor humano”, es en gran medida desconocida. No obstante, en ciertas condiciones, es mensurable. El grado y la frecuencia de los errores —sobrelectura así como sublectura— varía de una persona a otra y también en la misma persona en diferentes momentos.

La variación interindividual de la lectura baciloscópica ha sido estudiada reiteradamente y se ha visto que su frecuencia es relativamente baja si se la compara, por ejemplo, con la que se asocia con la lectura de radiografías de tórax (véase “¿Cuán confiable es la baciloscoopia de esputo?”, página 15, y “¿Cuán confiable es la radiografía de tórax?”, página 57). Se han efectuado varios estudios para comparar los resultados de diferentes microscopistas que leyeron independientemente frotis preparados a partir de los mismos especímenes. Cuando se los interrogó sobre la positividad del frotis para BAAR, la frecuencia de acuerdo fue de 93%. Tan alto grado de acuerdo nunca se ha observado entre lectores de radiografías de tórax, incluso en respuesta a preguntas tan básicas como: “¿Se trata de un pulmón normal?” y “¿Existe cavitación?” (véase “¿Cuán confiable es la radiografía de tórax?”, página 57).

Muchos errores de lectura podrían evitarse si los microscopistas fueran adiestrados en forma adecuada y se les recomendara enfáticamente comunicar lo que en realidad observan (más que lo que suponen se espera que observen). El sesgo diagnóstico en favor de la enfermedad —o, en los pacientes tratados, en favor de la curación— es una causa conocida de error de lectura. Sin embargo, los desacuerdos en los resultados de las baciloscopias se deben con mucha mayor frecuencia a las deficiencias en la toma del esputo y la preparación del frotis que a los errores de los examinadores.

Referencias bibliográficas

1. Kubica GP, Dye WE. *Laboratory methods for clinical and public health mycobacteriology*. Atlanta, GA, United States Communicable Disease Center, Public Health Service, 1967 (Public Health Service Publication, No. 1547).
2. Smithwick RW. *Laboratory manual for acid fast microscopy*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
3. David HL. *Bacteriology of the mycobacterioses*. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1976.
4. Takahashi S. *Handbook of direct smear examination of sputum for tubercle bacillus*. Tokyo, South-East Asian Medical Information Centre, 1975.

5. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
6. Weyer K et al. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.258).
7. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.
8. Van Deun A et al. Reproducibility of sputum smear examination for acid-fast bacilli. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:823–829.

7. ¿Cuáles son las principales consecuencias de un frotis de esputo falsamente positivo o falsamente negativo?

T. Frieden¹

Frotis positivos falsos

Las principales consecuencias de un frotis de esputo positivo falso son (1-3):

(Sobre)diagnóstico falso de tuberculosis

En este caso:

- *Los pacientes y sus contactos inician innecesariamente el tratamiento, con posibles complicaciones.* Las interacciones medicamentosas también pueden causar problemas si los pacientes y sus contactos están recibiendo otros medicamentos.
- *Se demora en establecer el diagnóstico correcto.* Una vez que se ha obtenido un resultado positivo, el paciente comienza a recibir fármacos antituberculosos; por lo general no se realizan evaluaciones complementarias para otros diagnósticos. Como la respuesta al tratamiento en la tuberculosis es lenta, muchos clínicos esperan de uno a dos meses o más antes de considerar un diagnóstico alternativo. Esta demora en establecer el diagnóstico correcto puede llevar a una mayor morbilidad y mortalidad de la afección real no tuberculosa.
- *Los pacientes padecen estrés emocional.* Muchas personas sufren estrés emocional a raíz del diagnóstico. En muchas sociedades, el diagnóstico de tuberculosis todavía representa un estigma significativo para el paciente.
- *Se malgastan medicamentos.* Un examen de esputo positivo falso resultará en la administración innecesaria de fármacos antituberculosos.

¹ Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

- *Se registran pérdidas económicas.* El tratamiento gratuito no siempre se encuentra disponible en todas partes para todos los pacientes. Por lo tanto, un diagnóstico positivo falso puede asociarse con una innecesaria carga económica para el paciente.
- *Los pacientes y la comunidad pueden perder su confianza en el programa de control de la tuberculosis.* Los trabajadores de la salud deben comunicar a los pacientes y a la comunidad que es preciso tomar la medicación ininterrumpidamente durante seis meses, y que no hacerlo puede agravar el cuadro o, incluso, determinar la muerte. Sin embargo, si el frotis fue falsamente positivo y el paciente de hecho no tiene tuberculosis, puede suspender el tratamiento después de apenas unas semanas y sentirse completamente sano. Esto puede reducir la probabilidad de que quienes realmente tienen tuberculosis se presenten para su atención rápidamente y tomen los medicamentos como les fueron prescriptos. La confianza de la comunidad es importante para que el programa se ejecute en forma eficaz.
- *Se evalúa e incluso trata innecesariamente a los niños* si se lleva a cabo la investigación de los contactos.

Información falsa sobre el progreso o el resultado del tratamiento

En este caso:

- *El tratamiento puede extenderse más de lo necesario*, en caso de que existan exámenes de seguimiento falsos positivos.
- *Puede considerarse en forma incorrecta que los pacientes no han respondido al tratamiento* y administrárseles regímenes de re-tratamiento innecesariamente.

Frotis negativos falsos

Las principales consecuencias de un frotis de esputo negativo falso son (1-3):

- *Los pacientes con tuberculosis pueden no ser tratados, lo que produce sufrimiento, diseminación de la enfermedad y muerte.* Si la tuberculosis no se diagnostica y trata, puede agravarse y llevar a la destrucción del parénquima pulmonar, con fibrosis extensa. La consiguiente pérdida de la función pulmonar será mayor que si el tratamiento se hubiera comenzado en una etapa más temprana. La enfermedad también puede diseminarse a otras personas en la comunidad.
- *Los pacientes, los médicos y la comunidad pueden perder su confianza en el programa.*
- *El tratamiento de los pacientes contagiosos puede ser inadecuado* (Categoría III en lugar de Categoría I, véase “¿Cuáles son las categorías diagnósticas

y en qué se fundamentan?, página 146) y *de duración insuficiente* (en el caso de frotis tomados al final de la etapa intensiva). Esto puede determinar un aumento del riesgo de farmacoresistencia, tratamiento incorrecto, recaída y diseminación de la tuberculosis. Cuando la sospecha clínica de tuberculosis es alta, puede comenzarse el tratamiento empírico pero con menos fármacos que los necesarios porque el paciente se considera como con frotis negativo. Esto puede llevar al fracaso terapéutico y, posiblemente, a la aparición de farmacoresistencia.

- *Pueden efectuarse investigaciones innecesariamente.* Los frotis de esputo negativos falsos pueden conducir a efectuar investigaciones extensas e injustificadas para identificar otras posibles afecciones.
- *Se registran pérdidas económicas.* La demora en el diagnóstico de la tuberculosis puede determinar la realización de pruebas costosas en la búsqueda de otras posibles afecciones.

El personal de laboratorio debe contar con adiestramiento, apoyo y supervisión adecuados de modo que la preparación, coloración y lectura de los frotis de esputo en búsqueda de BAAR se efectúen en forma correcta y regular. El control de calidad de los extendidos es esencial (4). La precisión de los resultados es de particular relevancia cuando el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se basa fundamentalmente en la baciloscopía.

Referencias bibliográficas

1. RNTCP: *module for laboratory technicians*. New Delhi, Ministry of Health and Family Welfare, Central Tuberculosis Division, 1997.
2. *Technical guide: sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
3. Weyer K et al. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: microscopy*. Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.258).
4. Nguyen TN et al. The importance of quality control of sputum smear microscopy: the effect of reading errors on treatment decisions and outcomes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:483–487.

8. ¿Qué ventajas e inconvenientes tiene la microscopía de fluorescencia?

K. Toman¹

La microscopía de fluorescencia para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes comenzó a utilizarse en la década de 1930. Al principio, los microscopios presentaban muchos inconvenientes técnicos: era difícil manipularlos y se los debía emplear en habitaciones oscuras. Debido a ello, el método no logró una amplia aceptación. Desde entonces, los aparatos mejoraron sustancialmente y el examen de los frotis de esputo mediante microscopía de fluorescencia se ha convertido en un método aceptado en algunos laboratorios con alta demanda.

La ventaja principal de la microscopía de fluorescencia es que emplea un objetivo de poco aumento (25x). Por lo tanto, el campo observado es mucho mayor que el que corresponde a un objetivo de inmersión en aceite con la microscopía convencional de campo claro: en la microscopía de fluorescencia el campo es de unos $0,34 \text{ mm}^2$, mientras que el de un objetivo de inmersión en aceite es de solo unos $0,02 \text{ mm}^2$. La microscopía de fluorescencia permite que una misma área de un frotis se lea en mucho menos tiempo que el que se emplea con la microscopía convencional luego de la coloración con la técnica de Ziehl-Neelsen. Con la microscopía de fluorescencia un técnico puede examinar adecuadamente no menos de 100 frotis por día comparado con los apenas entre 30 y 40 frotis que puede leer con la coloración de Ziehl-Neelsen (1-3).

Puesto que con la microscopía de fluorescencia se pueden examinar, en un lapso similar, 15 veces más campos que con la microscopía convencional, existe mayor probabilidad de hallar BAAR, en especial si un frotis contiene solo unos pocos bacilos. Esto se confirmó en un gran estudio comparativo, que demostró que la microscopía de fluorescencia realizada durante un minuto arrojó más positivos verdaderos —y no más positivos falsos— que la microscopía convencional en cuatro minutos, según se determinó con los resultados de los cultivos (1).

¹ Fallecido.

Cuadro 8

Correlación entre la microscopía de campo claro (técnica de Ziehl-Neelsen) y la microscopía de fluorescencia

Microscopía con técnica de Ziehl-Neelsen	Microscopía de fluorescencia		Total
	0 o dudoso	Positivo	
0 o dudoso	10	12	116
Positivo	6	53	59
Total	110	65	175

Ambas técnicas se compararon en varios estudios. En una investigación, se examinaron en paralelo 175 especímenes de esputo (David et al., 1975, datos inéditos). De cada espécimen se prepararon dos frotis y se los examinó en forma independiente mediante microscopía de fluorescencia y microscopía convencional. Los resultados de cada técnica se registraron para cada par de frotis en forma separada y se los empleó para construir una tabla de correlaciones (cuadro 8). Los resultados idénticos están graficados sobre la diagonal. Si se dejan de lado las diferencias de grado en la positividad de los frotis, 157 de los 175 pares de frotis arrojaron resultados idénticos, es decir, que hubo un 90% de acuerdo.

En otro estudio que comparó ambas técnicas con el método del cultivo (3), se recolectaron 1383 especímenes de esputo y con cada uno de ellos se efectuaron un par de frotis y un cultivo. Los frotis se examinaron en forma independiente, uno con la técnica convencional de Ziehl-Neelsen y el otro con microscopía de fluorescencia (cuadro 9). El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de cada técnica respecto del cultivo. Otra meta era observar si la microscopía de fluorescencia arrojaba resultados positivos falsos y, si lo hacía, en qué grado. Esta información era esencial porque se había sugerido que, a menudo, el esputo podría contener partículas naturalmente fluorescentes que podían confundirse con BAAR (4).

Para facilitar la comparación, los datos del cuadro 9 se presentan en dos esquemas separados en el cuadro 10. La comparación de la positividad de la microscopía de fluorescencia y la microscopía según la técnica de Ziehl-Neelsen con la del cultivo mostró una muy pequeña ventaja a favor de la microscopía de fluorescencia. De los 655 especímenes positivos por el cultivo, 441 (67,7%) fueron positivos por la microscopía de fluorescencia y 433 (66,1%) con la microscopía convencional.

Cuadro 9

Resultados de los exámenes realizados en 1383 especímenes de esputo mediante microscopia de fluorescencia (MF), microscopia con técnica de Ziehl-Neelsen (ZN) y cultivo^a

Categoría	Resultados de los frotis		Especímenes	
	FL	ZN	No.	%
1 Frotis +)	+	+	405	33,9
Cultivo +)	+	-	36	
	-	+	28	
2 Frotis +)	+	+	11	1,2
Cultivo -)	+	-	4	
	-	+	3	
3 Frotis -)	-	-	186	13,4
Cultivo +)				
4 Frotis -)	-	-	681	
Cultivo -)				51,1
Cultivos contaminados	-	-	29	
Total			1383	100,0

Fuente: referencia 3.

Cuadro 10

Comparación entre la microscopia de fluorescencia y el cultivo, y entre la microscopia con técnica de Ziehl-Neelsen y el cultivo

	Microscopia de fluorescencia		Total	
	+	-		
Cultivo +	441	214	655	
	15	713	728	
Total	456	927	1383	

	Microscopia con la técnica de Ziehl-Neelsen		Total	
	+	-		
Cultivo +	433	222	655	
	14	714	728	
Total	447	936	1383	

Prácticamente, no hubo diferencia entre ambos métodos en lo que respecta a los resultados positivos falsos. De los 456 especímenes positivos por la microscopia de fluorescencia, 15 (3,3%) no fueron confirmados por el cultivo, respecto de los 14 (3,1%) entre los 447 especímenes positivos con la microscopia convencional. En otras palabras, 97% de la positividad de ambos métodos fue confirmada inequívocamente por el cultivo. Por lo tanto, el temor respecto de la baja especificidad de la técnica de fluorescencia parece haber sido injustificado (5). Los exámenes fueron realizados por personal regular de laboratorio con experiencia en microscopia de fluorescencia. Así pues, los resultados pueden considerarse como un desempeño estándar para técnicos razonablemente competentes. Estudios más recientes confirman la similitud de los resultados de ambos métodos en condiciones de campo. No obstante, es preciso ser cuidadoso para evitar que un pequeño número de materiales inorgánicos ácido-alcohol resistentes se confundan con un frotis positivo dudoso. Respecto de los posibles resultados positivos falsos dudosos en la microscopia de fluorescencia, debe recordarse el refrán "no todo lo que brilla es BAAR".

Las desventajas de la microscopia de fluorescencia son los relativamente altos costos de un microscopio de este tipo y de su mantenimiento. No obstante, en laboratorios centrales u otros de gran envergadura donde la carga de trabajo supera la capacidad laboral de tres técnicos con sus respectivos microscopios convencionales (por ejemplo, más de 100 a 150 portaobjetos diarios), puede ser más barato emplear en su lugar un microscopio de fluorescencia. Este cálculo se aplica a lugares donde los salarios de los técnicos son bajos, por ejemplo, en los países en desarrollo (6). En los países donde los salarios son altos, la microscopia de fluorescencia es generalmente menos costosa que la microscopia convencional, incluso con baja demanda, porque requiere menos personal costoso (7, 8).

Otra desventaja de la microscopia de fluorescencia es que el manejo y el mantenimiento del equipo óptico requieren una pericia técnica avanzada. El microscopio de fluorescencia es también menos sólido que los aparatos convencionales. Las partes componentes, en especial las lámparas, deben reemplazarse de tiempo en tiempo y puede ser difícil y costoso adquirirlas; ocasionalmente, se deben efectuar reparaciones. Además, es menester contar con un suministro eléctrico regular con mínimas fluctuaciones de tensión. Estos requerimientos a menudo no se cumplen en los países en desarrollo. Debe destacarse que los laboratorios de referencia que adoptan la microscopia de fluorescencia deben continuar empleando la microscopia de campo clara para los controles de calidad y para adiestrar al personal de campo.

Referencias bibliográficas

1. Bennedsen J, Larsen SO. Examination for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases*, 1966, 47:114–120.
2. Smithwick RW. *Laboratory manual for acid-fast microscopy*, 2nd ed. Atlanta, GA, United States Department of Health, Education and Welfare, 1976.
3. Holst E, Mitchison DA, Radhakrishna S. Examination of smears for tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *Indian Journal of Medical Research*, 1959, 47:495–499.
4. Ritterhoff RJ, Bowman MG. Demonstration of tubercle bacilli by fluorescence microscopy. *American Journal of Clinical Pathology (Technical Section)*, 1945, 9:39–41.
5. Mitchison DA. *Proceedings of the 6th International Congress of Tropical Medicine and Malaria, Lisbon, 5–13 September 1958. Vol 4*. Porto, Imprensa Portuguesa, 1959.
6. Mitchison DA. Examination of sputum by smears and culture in case finding. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:139–147.
7. Mitchison DA. Bacteriological aspects of mycobacterial infections. *British Medical Journal*, 1972, 1:424–425.
8. Mitchison DA. Bacteriology of tuberculosis. *Tropical Doctor*, 1974, 4:147–153.

9. ¿Qué papel desempeña el cultivo micobacteriano en el diagnóstico y la definición de casos?¹

A. van Deun²

Papel del cultivo micobacteriano en el diagnóstico de la tuberculosis

La probabilidad de hallar bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en especímenes de esputo mediante la baciloscopía está directamente relacionada con la concentración de bacilos en el esputo (véase “¿Cuántos bacilos hay en una muestra de esputo hallada positiva en la baciloscopía?”, página 12, y “¿Cuán confiable es la baciloscopía de esputo?”, página 15). Con concentraciones inferiores a los 1000 microorganismos por mililitro, la probabilidad de observar bacilos en el frotis es de menos de 10%. En comparación, el cultivo micobacteriano puede detectar cantidades mucho más pequeñas de BAAR y el límite de detección es de unos 100 microorganismos por mililitro. Más aún, el cultivo posibilita identificar las especies micobacterianas sobre la base de las propiedades bioquímicas y de otras características. La baciloscopía no puede diferenciar en forma confiable entre las diferentes micobacterias patógenas y no patógenas, que son todas ácido-alcohol resistentes y de morfología similar. Por lo tanto, parece que, para el diagnóstico de tuberculosis, tanto la sensibilidad como la especificidad de los métodos de cultivo son mucho mejores que las de la baciloscopía.

En la práctica, no obstante, la eficacia diagnóstica de cualquier método también será influída por su sensibilidad a las deficiencias técnicas y por las circunstancias en las que se lo emplea. En el caso de la baciloscopía para BAAR, los errores técnicos casi nunca afectan a su extremadamente alta especificidad (véase también “¿Cuán confiable es la baciloscopía de esputo?”, página 15). Debido a su gran sensibilidad, el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* es más susceptible a reducir la especificidad como resultado de la

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Unidad Micobacteriología, Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica.

contaminación: diferentes manipulaciones pueden determinar la transferencia de bacterias de muestras positivas a otras negativas. Para investigar la magnitud de este problema en los laboratorios del África Oriental que colaboran con el Consejo Británico de Investigación Médica, se mezclaron especímenes de esputo positivos, marcados con una cepa monorresistente a rifampicina, con muestras negativas. Esta cepa excepcional podía rastrearse luego en hasta casi 1% de las muestras negativas (1). Incluso con un índice de positividad verdadera de 25% dentro de estas series, esto significa que entre 1,6% y 4,7% de los aislados de cultivo constituyen de hecho positivos falsos. Más recientemente, mediante el empleo de técnicas de huella genética de ADN, se han detectado reiteradamente porcentajes similares de contaminación cruzada en los laboratorios convencionales de países donde la prevalencia de tuberculosis es baja (2, 3).

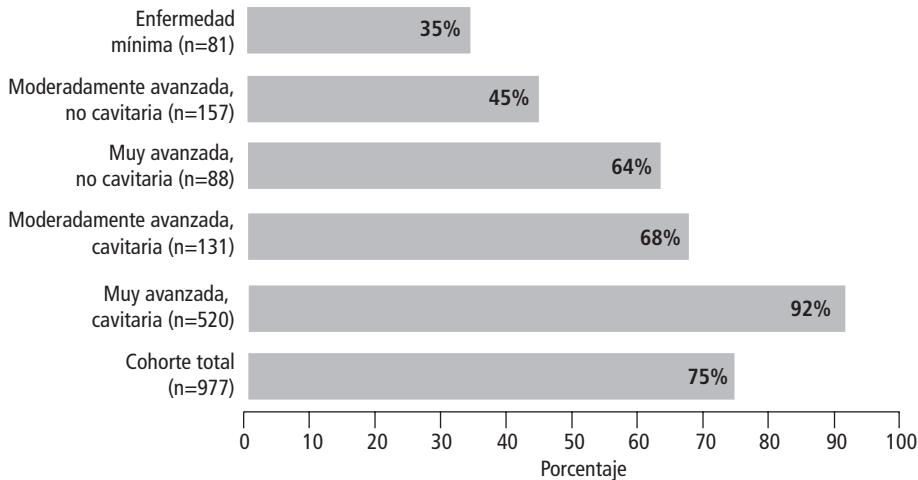
En países con alta prevalencia de tuberculosis, la especificidad de la baciloscopía puede ser por lo tanto superior a la del cultivo. Esto puede verificarse incluso para el diagnóstico de tuberculosis (4), puesto que los BAAR demostrados en frotis directos de esputo podrían entonces representar casi invariablemente *M. tuberculosis*, aun en áreas con alta carga de VIH (5). Por el contrario, en los países con baja prevalencia de tuberculosis, el cultivo, o las técnicas alternativas para identificar especies, a menudo serán indispensables para diferenciar la tuberculosis de otras enfermedades micobacterianas.

Más aún, en los países con alta prevalencia, los servicios de salud a menudo son inaccesibles debido a factores geográficos, económicos y culturales, y con frecuencia los pacientes se presentan en un estado avanzado (cavitario) de la enfermedad. La concentración de bacilos en el esputo está largamente determinada por el tipo de lesión tuberculosa de la que provienen esos microorganismos. Por lo tanto, una cavidad de unos 2 cm de diámetro (abierta en un bronquio) puede contener alrededor de 100 millones de bacilos tuberculosos, en tanto que una lesión nodular no cavitada del mismo tamaño solo puede albergar de 100 a 1000 bacilos (6). El esputo de pacientes con cavidades pulmonares tuberculosas que contienen partículas necróticas reblandecidas con enormes cantidades de bacilos casi invariablemente será hallado positivo por la baciloscopía directa. Por el contrario, el esputo de pacientes con lesiones nodulares, encapsuladas, que excretan solo cantidades mínimas de bacilos, será generalmente negativo en la baciloscopía. Este aspecto de la susceptibilidad relacionado con el tipo de lesión fue demostrado claramente en un estudio de Kim et al. (7) que comparó la gravedad radiológica y la magnitud de la enfermedad con cultivo positivo, con los resultados de la microscopía en esputos concentrados (figura 1).

Con estos antecedentes, también es fácil comprender que las diferencias en cuanto a la sensibilidad entre el cultivo y la detección microscópica serán mayores en la detección activa de casos y en los reconocimientos de grupos

Figura 1

Porcentaje de casos con frotis positivo entre el total de pacientes con tuberculosis pulmonar y cultivo positivo según la gravedad de la enfermedad en la radiografía de tórax^a



Fuente: referencia 7.

de población. Por lo tanto, se encontrarán sustancialmente más casos con enfermedad menos grave o incluso subclínica y una menor proporción de casos habrá alcanzado el estado cavitario con alto número de bacilos. Esto fue ilustrado por una comparación de los rendimientos de la microscopía contra el cultivo en diferentes reconocimientos y estudios realizados por el Instituto Nacional de la Tuberculosis, de Bangalore, India. La microscopía solo pudo detectar entre 40% y 50% de los casos con cultivo positivo hallados en los reconocimientos masivos, pero su rendimiento trepó a alrededor de 85% en quienes autonotificaban síntomas pulmonares (8).

Siempre que se empleen técnicas cuidadosas, el rendimiento diagnóstico de la baciloscopía puede ser alto todavía en el contexto del VIH (9, 10) (véase también “¿En qué difiere el diagnóstico de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH respecto del que se hace en las personas no infectadas por este virus?”, página 90). La sensibilidad relativa del cultivo y la microscopía se ilustra en el cuadro 11 con datos de una publicación de Urbanczik (11). Desde entonces, se han comunicado incluso tasas más altas (de más de 80%) en áreas de prevalencia alta, incluidas aquellas con carga alta del VIH (5, 10).

Por lo tanto, parece que el rendimiento de la microscopía comparado con el del cultivo es sumamente variable en la práctica. Parte de la variación observada puede explicarse por diferencias entre las poblaciones (países con

Cuadro 11

Porcentaje de frotis positivos entre el total de tuberculosis pulmonar con cultivo positivo^a

País/área	Año	Porcentaje de frotis y cultivos positivos
EUA	1976	62
EUA	1975	22
EUA	1976	43
África/Europa	1980	53 (Ziehl-Neelsen)
Asia/EUA	1980	63 (fluorescencia)
EUA	1975	24
Reino Unido	1992	53
Alemania	(sin fecha)	54
EUA	1977	50
EUA	1980	25
Alemania	(sin fecha)	37

^a Modificado de la referencia 11.

prevalencia alta frente a países con prevalencia baja, presentación temprana o tardía del caso) y detalles de la técnica empleada (por ejemplo, microscopía de fluorescencia, técnicas de concentración). Otra, no obstante, debe ser causada por deficiencias en la ejecución de las pruebas.

A pesar de la alta sensibilidad del cultivo, esta técnica puede no estar particularmente justificada para el examen de quienes se presentan espontáneamente con síntomas pulmonares. En países con prevalencia alta, con VIH o sin él, y suponiendo un uso correcto de ambos métodos, se estima que el beneficio que aporta el cultivo respecto de la microscopía es de alrededor de 25% (12). En países con prevalencia baja este beneficio será mayor, posiblemente, en un grado que duplica la proporción de pacientes con hallazgos bacteriológicos positivos. Además, el cultivo tiene la ventaja adicional de permitir identificar las especies micobacterianas, hecho que no es posible con la microscopía.

Por lo tanto, desde el punto de vista bacteriológico, se pueden distinguir dos categorías principales de pacientes: una mucho más contagiosa, que excreta gran cantidad de bacilos tuberculosos en casi cada muestra de esputo y es fácilmente identificable con la microscopía, y la otra, mucho menos contagiosa, que excreta una cantidad pequeña de bacilos, por lo general no detectables excepto por el cultivo. Como se mencionó antes, los pacientes de la última categoría pueden excretar bacilos solo intermitentemente (véase “¿Cuál es la cantidad de casos adicionales que resultan de repetir los exámenes de esputo mediante la baciloscopía y el cultivo?”, página 52). Obviamente, estas dos categorías también difieren de manera significativa desde el punto de vista clínico y bacteriológico.

Condición del esputo y pronóstico clínico

El pronóstico de los pacientes con lesiones pulmonares que producen pequeñas cantidades de bacilos, demostrables solo mediante el cultivo, es generalmente más favorable que el de los casos con frotis positivo. En el sur de la India, donde se han realizado reconocimientos epidemiológicos en forma periódica, se analizó la evolución de los casos recientemente descubiertos (13, 14). De los pacientes que en el momento de la detección de su enfermedad habían presentado esputos negativos (dos especímenes) pero cuyos cultivos habían sido positivos, más de la mitad se clasificaron como curados (es decir, con frotis y cultivos negativos) dentro de los 18 meses, y alrededor de dos tercios dentro de los tres años. Más aún, la diferencia en la tasa de defunciones fue de alrededor de un tercio de la correspondiente a los casos con frotis positivo. Por lo tanto, incluso en las condiciones de vida de una población rural muy pobre y sin tratamiento, el pronóstico para los casos con frotis negativo y cultivo positivo fue relativamente favorable.

Si bien se sabía que los casos con frotis negativo presentaban menor mortalidad, se pensó que estaban en una etapa temprana de la enfermedad y se supuso que con el tiempo se agravarían y tornarían positivos sus frotis. Para evitarlo, a menudo se consideró importante detectar a los pacientes “precozmente”, es decir, en una etapa en que es mínima la extensión de la enfermedad y es probable que la(s) lesión(ones) albergue(n) una pequeña cantidad de bacilos demostrables solo por cultivo. También se supuso que esos pacientes raramente presentaban síntomas y, por lo tanto, podían detectarse mejor mediante la radiografía indiscriminada en masa. Sorprendentemente, esta hipótesis no ha superado la prueba del tiempo.

En un estudio longitudinal cuidadosamente realizado (véase “¿Cómo se desarrolla la tuberculosis pulmonar y cómo se la puede detectar en una etapa precoz?”, página 74), la población de un distrito de la entonces Checoslovaquia fue sometida a exámenes radiológicos y bacteriológicos a intervalos de dos a tres años (15). La cobertura de la población idónea fue casi completa (95%). En cada ciclo, se detectaba una apreciable cantidad de pacientes nuevos que presentaban pequeñas lesiones radiológicas y tenían cultivos positivos pero baciloscopias negativas (especímenes tomados en tres días consecutivos). Todos estos pacientes fueron tratados inmediatamente y en forma exitosa. Según la hipótesis, se evitó que estos pacientes se agravaran y desarrollaran una tuberculosis avanzada con frotis positivo. Por lo tanto, se esperó que, en consecuencia, declinara rápidamente la frecuencia de nuevos casos con frotis positivo. Sin embargo, la detección de casos intensiva y las medidas terapéuticas tuvieron sorprendentemente escaso efecto: a pesar de los amplios esfuerzos realizados, en y entre los ciclos de examen, gran proporción de casos recientemente detectados ya estaban en una etapa avanzada de la enfermedad y tenían frotis positivos.

Estos y otros estudios han demostrado por lo tanto que el desarrollo de tuberculosis nueva con frotis positivo no necesariamente supone el paso por una etapa temprana con frotis negativo (véase “¿Cómo se desarrolla la tuberculosis pulmonar y cómo se la puede detectar en una etapa precoz?”, página 74). Se ha comprobado que el pronóstico de los pacientes con frotis negativo y lesiones con cultivo positivo es mucho mejor que lo que se supuso previamente, y la mayoría de esas lesiones o se curan o permanecen sin cambios. Solo unos pocos pacientes se agravan y, por lo tanto, mediante el empleo de métodos complementarios de detección más sensibles, como el cultivo micobacteriano, únicamente se evitarían unos pocos casos con frotis positivo.

Condición del esputo y contagiosidad

Desde el punto de vista epidemiológico, asimismo, la diferencia entre estos dos tipos de casos es llamativa. Los pacientes que son definitivamente negativos por el frotis son sustancialmente menos contagiosos que los que tienen frotis positivos. Esto no sorprende si se tiene en cuenta la enorme diferencia en la cantidad de bacilos excretados por ambas categorías de pacientes. El riesgo de exposición a fuentes de infección con frotis positivo se agrava porque tales personas generalmente tosen con mayor frecuencia y en forma más violenta (16). Por ejemplo, para los contactos domiciliarios de pacientes con frotis negativo y cultivo positivo, el exceso de riesgo de resultar infectados es apenas un pequeño porcentaje del correspondiente a los contactos domiciliarios de pacientes con frotis positivo. El exceso de riesgo es el riesgo sumado al riesgo básico de la exposición en la vecindad inmediata, extradomiciliaria. El riesgo básico es naturalmente más alto en condiciones de hacinamiento o en barrios pobres que el riesgo promedio de la población total, a menudo empleada erróneamente para las comparaciones. Más aún, el riesgo para los contactos domiciliarios de contraer la enfermedad a partir de pacientes con cultivo positivo y frotis negativo es de solo alrededor de 10%–20% del correspondiente a los contactos de casos con frotis positivo (17, 18) (véase “¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis?”, página 81). Estos hallazgos han sido confirmados por estudios de huella genética de ADN sobre la afinidad de cepas de *M. tuberculosis* aisladas en San Francisco, EUA, de 1991 a 1996: solo 17% de la transmisión de la enfermedad podía atribuirse a los casos iniciales con esputo negativo y cultivo positivo (19).

La detección de pacientes con lesiones que albergan y eliminan pequeñas cantidades de bacilos parece, por lo tanto, tener una prioridad relativamente baja en el control de la tuberculosis. Si se intenta la identificación de esos pacientes en un programa antituberculoso, nunca debe ser a expensas de la prioridad máxima de la detección de casos, es decir, la identificación de

fuentes de infección. Teniendo en cuenta todas las tasas mencionadas hasta ahora, es indudable que más de 90% de las fuentes de infección en países de alta prevalencia pueden detectarse mediante una baciloscopia bien realizada.

Existen otras razones por las que el cultivo micobacteriano se emplea menos en el diagnóstico de la tuberculosis. En los países con alta prevalencia, las instalaciones para el cultivo son escasas y difíciles de montar debido a restricciones económicas y técnicas. El cultivo micobacteriano con medios convencionales (de huevo, es decir, el medio de Löwenstein-Jensen, o de ágar, es decir, el medio de Middlebrook) es de cinco a 10 veces más costoso por muestra que la baciloscopia. El equipamiento necesario es más difícil de obtener y el personal adiestrado más difícil de hallar. Incluso en centros donde se cuenta con tales recursos para el cultivo, el método se emplea principalmente para confirmar el diagnóstico en casos que ya se tratan por tuberculosis. Esto es así porque la mayoría de los cultivos se tornan positivos unas tres semanas después de la siembra, de modo que los resultados de los cultivos micobacterianos convencionales solo están disponibles después de una demora de por lo menos un mes. Los clínicos no esperarán los resultados, especialmente porque un pequeño porcentaje de casos arroja cultivos negativos y son diagnosticados solo mediante radiografía. El diagnóstico radiológico como parte de un algoritmo sistemático de diagnóstico será por lo tanto automáticamente preferido al cultivo [véase “¿Cuáles son las ventajas relativas de la radiografía de tórax y el examen de esputo (baciloscopia y cultivo) en la detección de casos en nuevos pacientes ambulatorios con síntomas pulmonares persistentes?”, página 68]. Con el empleo de medios líquidos modernos y sistemas de detección de crecimiento más sensibles, puede contarse antes (dentro de una a dos semanas) con los resultados de los cultivos positivos. Sin embargo, los sistemas comerciales necesarios para ello son de instalación y operación costosa, y requieren una pericia técnica de alto grado. Además, la evaluación diagnóstica basada en un algoritmo estándar generalmente resultará en que el tratamiento se inicie por lo menos tan rápidamente, y mucho más económicamente, que el cultivo sobre la base de estos sistemas.

Por todas estas razones, el papel del cultivo micobacteriano en el diagnóstico de la tuberculosis se torna más importante solo con la declinación de la prevalencia de la enfermedad. A medida que la prevalencia decrece, es menos probable que los clínicos sospechen la enfermedad y cuenten con la pericia para reconocerla, de modo que incluso un resultado tardío del cultivo será útil. Los casos se presentarán con una enfermedad menos grave y, consecuentemente, los porcentajes de frotis positivos serán menores. Otras micobacterias menos patógenas serán agentes etiológicos relativamente más frecuentes, por lo que resultará esencial identificar las diferentes especies de BAAR. Por

último, un descenso en la incidencia de tuberculosis será generalmente acompañado por mejoras económicas, lo que torna más factible la instalación de equipos y el óptimo empleo de los cultivos.

Mientras que la tuberculosis permanezca con una prevalencia alta, el papel del cultivo micobacteriano será secundario al de la baciloscopía cuidadosa y el diagnóstico clínico o radiológico. Cuando se cuenta con él, el cultivo debe emplearse para la tuberculosis extrapulmonar de fácil acceso para la toma de muestras, por ejemplo, la tuberculosis ganglionar. En los pacientes VIH-positivos, en especial, esto podría reducir enormemente el error diagnóstico y terapéutico. El cultivo también sigue siendo esencial para los antibiogramas en la vigilancia de la farmacorresistencia.

Papel del cultivo micobacteriano en la clasificación de casos tuberculosos

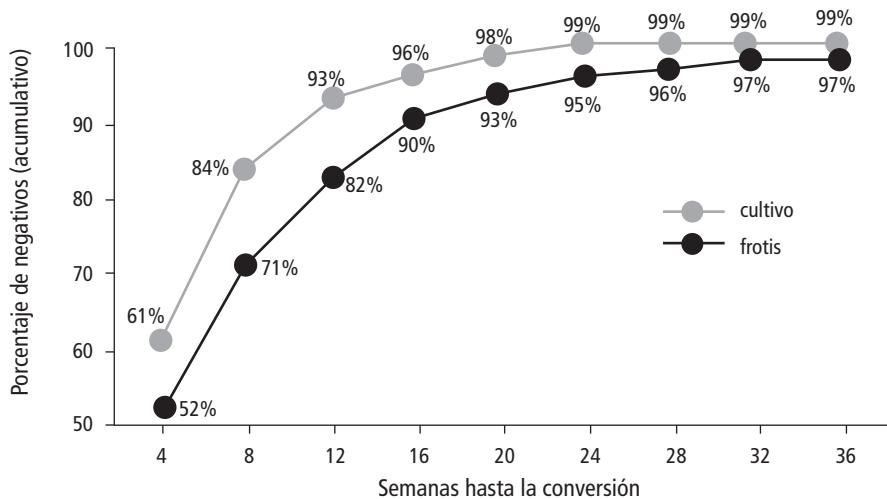
El cultivo micobacteriano es útil para la confirmación definitiva de la tuberculosis. No obstante, en el contexto de un programa, el papel del cultivo puede ser largamente superado por la microscopía. Los reconocimientos masivos longitudinales en el sur de la India (15), que aportaron datos sobre la supervivencia diferencial, también se analizaron en este aspecto. A todas las personas a las que, por detección radiológica, se consideró como probablemente afectadas por tuberculosis activa se les efectuó un cultivo y una baciloscopía, y se siguió su evolución si no se les indicaba tratamiento. Siempre que se respetó para la positividad un umbral de más de tres BAAR por frotis, solo en 10% de los casos con frotis positivo no se verificó desarrollo de *M. tuberculosis* en el cultivo. Por el contrario, casi dos de cada tres casos radiológicos no pudieron ser confirmados por el cultivo, ni hubo otros indicios de tuberculosis progresiva. Estudios posteriores (20) han confirmado la fiabilidad de la baciloscopía como sustituto del cultivo en la clasificación de los casos de tuberculosis, con solo 3%–6% de los casos con frotis positivos seguidos de cultivos negativos. Muchos de estos aparentes positivos falsos de la microscopía pueden deberse al tratamiento, ya que el reexamen de los preparados a menudo puede confirmar la existencia de BAAR (no viables).

Las definiciones de “caso de tuberculosis pulmonar con frotis de esputo positivo” y “con frotis de esputo negativo” toman en cuenta la sensibilidad limitada de la baciloscopía. Al mismo tiempo, destacan la importancia fundamental de la tuberculosis pulmonar con frotis positivo para el control de la enfermedad.

El cultivo podría ser más pertinente para la definición de la curación, el fracaso y la recaída. Varios estudios, por ejemplo el de Al-Moamary y sus colaboradores (21), han documentado la tardía conversión del frotis positivo en negativo respecto del cultivo (figura 2).

Figura 2

Conversión del frotis y el cultivo de pacientes con tuberculosis pulmonar inicialmente con frotis positivo^a



^a Fuente: referencia 21.

En el esputo de algunos pacientes, incluso después de cinco o más meses de tratamiento, persisten bacterias no viables microscópicamente visibles. En un estudio de Rieder (22), solo dos de ocho casos con frotis positivo a los cinco meses o más necesitaron re-tratamiento. El cultivo posibilita una clasificación más precisa de esos casos, pero no es una solución práctica en la mayoría de las áreas: a los propósitos del programa, se define el fracaso como la presencia de bacilos después de cinco meses o más de quimioterapia. Otra causa de resultados de frotis de esputo positivo con cultivo negativo es el error del laboratorio.

Por otra parte, sin el cultivo, algunos pacientes en los que fracasa el tratamiento no serán reconocidos, especialmente si la microscopía no se realiza bien. Estos pacientes pueden presentar una “recaída” temprana. Así pues, la clasificación tanto del fracaso cuanto de la recaída sobre la base de la microscopía es menos confiable. Sin embargo, con la escasez y la complejidad de las instalaciones y la demora en los resultados de los cultivos, las definiciones de la curación, el fracaso y la recaída se basan fundamentalmente en el examen del frotis, y el cultivo es una opción allí donde se cuenta con él.

Referencias bibliográficas

1. Aber VR et al. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle*, 1980, 61:123–133.
2. Burman WJ et al. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:321–326.
3. Frieden TR et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
4. Levy H et al. A re-evaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1989, 95:1193–1197.
5. Githui W et al. Cohort study of HIV-positive and HIV-negative tuberculosis, Nairobi, Kenya: comparison of bacteriological results. *Tubercle and Lung Disease*, 1992, 73:203–209.
6. Canetti G. *The tubercle bacillus in the pulmonary lesion; histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis*. New York, Springer, 1955.
7. Kim TC et al. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pre-treatment and positive smears post-treatment. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 129:264–268.
8. Rao KP et al. Some operational factors influencing the utility of culture examination in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:589–604.
9. Smith RL et al. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest*, 1994, 106:684–686.
10. Karstaedt AS et al. The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:312–316.
11. Urbanczik R. Present position of microscopy and of culture in diagnostic mycobacteriology. *Zentralblatt für Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene. Series A*, 1985, 260:81–87.
12. Mitchison DA. Organisation of laboratory services for tuberculosis in developing countries. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1982, 57:142–149.
13. Narain R et al. Problems in defining a “case” of pulmonary tuberculosis in prevalence surveys. *Bulletin of the World Health Organization*, 1968, 39:701–729.
14. National Tuberculosis Institute, Bangalore. Tuberculosis in a rural population of South India: a five-year epidemiological study. *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:473–488.
15. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
16. Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 99:109–111.
17. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 54:724–732.
18. Grzybowski S, Allen EA. The challenge of tuberculosis in decline. *American Review of Respiratory Disease*, 1964, 90:707–720.
19. Behr MA et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
20. Chan W et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.

DETECCIÓN DE CASOS

21. Al-Moamary MS et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1999, 116:726–731.
22. Rieder HL. Sputum smears conversion during directly observed treatment for tuberculosis. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:124–129.

10. ¿Qué probabilidades hay de obtener un cultivo negativo de una muestra de esputo que resultó positiva en la baciloscopia?

K. Toman¹

En un estudio sobre la eficacia de las medidas bacteriológicas establecidas según las condiciones del programa de control de la tuberculosis de Singapur (1), se examinaron, como se especifica a continuación, 1162 pacientes nuevos con signos clínicos y radiológicos sugestivos de tuberculosis.

Se tomaron dos especímenes de esputo de cada paciente —uno por día en dos días consecutivos— en presencia de un supervisor adiestrado. Todos los especímenes fueron examinados independientemente mediante baciloscopia directa en un laboratorio y mediante cultivo en otro laboratorio (un frotis y un cultivo por espécimen). De los 1162 pacientes, 500 presentaron un frotis positivo en uno o ambos especímenes, como se muestra abajo.

	Cantidad de pacientes nuevos con baciloscopia positiva para BAAR
Rendimiento del primer espécimen	428
Rendimiento adicional del segundo espécimen	72
Total	500

En el cuadro 12 se presentan los resultados de dos exámenes de cultivo del esputo de estos pacientes con baciloscopia positiva. En 17 de 500 pacientes, es decir, menos de 4%, los resultados del frotis positivo no fueron confirmados por los dos exámenes de cultivo. Suponiendo que los cultivos contaminados fueron todos negativos, la proporción de resultados no confirmados alcanzaría 6%, como máximo. Un análisis adicional (no tabulado) mostró que, de los 115 pacientes hallados positivos en solo una de las dos baciloscopias, en 101 (casi 90%) el cultivo confirmó que excretaban bacilos tuberculosos.

¹ Fallecido.

Cuadro 12**Resultados de los exámenes de cultivo en dos especímenes de esputo consecutivos de 500 pacientes nuevos con frotis positivo para BAAR**

	Cantidad de pacientes	%
Total examinado	500	100
Confirmados por el primer cultivo	399	80
Confirmados por el segundo cultivo (adicional)	73	14
Contaminados (ambos cultivos)	11	2
No confirmados por ningún cultivo	17	4

A partir de estos resultados, los autores llegaron a la conclusión de que, cuando los bacilos tuberculosos se identificaron mediante baciloscopía, excepto en un pequeño porcentaje de los casos, el examen del cultivo de dos especímenes siempre confirmó el resultado del frotis; en consecuencia, no pareció ser necesario confirmar por cultivo un resultado positivo obtenido mediante dos baciloscopias. Esto es particularmente cierto en poblaciones con una alta prevalencia de tuberculosis, donde los pacientes buscan atención médica solo debido a hemoptisis o síntomas pulmonares prolongados, como tos productiva.

Un resultado del cultivo negativo en un espécimen con bacilos tuberculosos puede deberse a varias causas. En quienes reciben quimioterapia, los microorganismos pueden haber perdido su capacidad para crecer en los medios de cultivo y estar prácticamente muertos. Los pacientes que reciben un régimen con rifampicina a menudo negativizan su cultivo alrededor de la tercera semana de quimioterapia, si bien pueden continuar presentando una baciloscopía de esputo positiva: los bacilos están muertos o no son viables. En pacientes que no han sido tratados, los espécímenes de esputo pueden haber sido expuestos a la luz solar o al calor, haber estado almacenados excesivamente, haberse secado o contaminado. Los procedimientos de descontaminación excesivos antes de la siembra, el sobrecalentamiento durante la centrifugación, los medios de cultivo inadecuados y la incubación deficiente pueden también generar un cultivo negativo. En pocos casos, las baciloscopias positivas pueden ser causadas por micobacterias no tuberculosas.

La probabilidad de obtener un cultivo positivo en pacientes con ambos espécímenes de esputo negativos en el frotis es un problema bastante diferente, que se trata al abordar el tema “¿Qué papel desempeña el cultivo micobacteriano en el diagnóstico y la definición de casos?” (página 39).

Referencia bibliográfica

1. Chan W et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.

11. ¿Cuál es la cantidad de casos adicionales que resultan de repetir los exámenes de esputo mediante la baciloscopía y el cultivo?

A. Harries¹

En el Instituto Nacional de la Tuberculosis (India) se realizaron estudios (1, 2) para determinar la cantidad de casos adicionales que resultan de examinar ocho especímenes de esputo de cada individuo con posible tuberculosis pulmonar mediante baciloscopía y cultivo [véase también “¿Cuáles son las ventajas relativas de la radiografía de tórax y el examen de esputo (baciloscopía y cultivo) en la detección de casos en nuevos pacientes ambulatorios con síntomas pulmonares persistentes?”, página 68].

A 194 individuos que presentaban sombras radiográficas pulmonares anómalas y referían síntomas pulmonares crónicos sugestivos de tuberculosis, se les tomaron ocho especímenes de esputo sucesivos (cuatro en el acto y cuatro producidos durante la noche y recolectados por un visitante domiciliario) y se examinaron simultáneamente mediante baciloscopía (método de Ziehl-Neelsen) y cultivo. Por lo tanto, se examinaron 1552 especímenes; cada uno fue estudiado en forma independiente, y el técnico de laboratorio desconocía las personas examinadas o los resultados previos. Se hallaron bacilos tuberculosos en el esputo de 75 pacientes (cuadro 13).

El cuadro 14 muestra la cantidad de casos nuevos que surgieron del examen del primer espécimen y de los subsecuentes, en orden cronológico. En los exámenes sucesivos —ya fuera mediante baciloscopía o cultivo— la mayoría de los nuevos resultados positivos se obtienen claramente a partir del primer y segundo espécimen. La mitad superior del cuadro muestra que 45 (85%) de todos los pacientes con frotis positivo ya eran positivos por el examen de los dos primeros especímenes; en cuanto a los casos con frotis

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

Cuadro 13

Resultados de los exámenes concurrentes de ocho especímenes de espuma mediante baciloscopía y cultivo

(En 194 pacientes, se tomaron cuatro especímenes en el momento y cuatro temprano por la mañana.)

Especímenes examinados	1552
Pacientes examinados	194
Pacientes negativos (todos los frotis y cultivos)	119
Pacientes positivos:	
al menos un frotis y un cultivo	46
al menos un cultivo (todos los frotis negativos)	22
al menos un frotis (todos los cultivos negativos)	7 ^a
	75

^a Dos de estos pacientes presentaron frotis con tres o menos BAAR.

Cuadro 14

Rendimiento en casos a partir de los exámenes concurrentes (baciloscopía: B; y cultivo: C) de ocho especímenes consecutivos de espuma de 194 personas con sombras radiológicas y síntomas pulmonares prolongados sugestivos de tuberculosis

Categoría bacteriológica	No. de casos	Número de casos según el número de serie del espécimen que arrojó el primer resultado positivo							
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
B+	46	34	7	1	1	–	–	1	2
C+		41 (89%)							
Frotis positivo	B+	7	2	2	–	–	–	1	1
	C–							1	1
	Total	53	36	9	1	1	–	1	2
		45 (85%)							
Cultivo positivo	C+	46	34	7	1	1	–	–	1
	B–								2
	Total	68	43	14	2	2	1	1	3
		66 (97%)							2

positivo confirmados por el cultivo, 41 (89%) fueron positivos sobre la base de los dos primeros exámenes. En consecuencia, un segundo cultivo aumenta la sensibilidad del cultivo de 63% a 84%. Por ende, la cantidad óptima de cultivos es dos, a lo sumo tres.

Otro hallazgo importante de esta investigación (cuadro 14) fue que los primeros dos frotis detectaron cerca de la misma cantidad de casos nuevos (45) que el examen del primer cultivo (43). Por lo tanto, puede concluirse que, en pacientes nuevos, no tratados, con síntomas pulmonares prolongados y sombras pulmonares radiográficas anormales, dos exámenes de frotis consecutivos (por ejemplo, de esputo recolectado en el acto o durante la noche) son prácticamente equivalentes a un examen de cultivo. Esta inferencia concuerda con los resultados de otros estudios, como el llevado a cabo en pacientes nuevos que concurrían al Centro de Investigación de la Tuberculosis, de Chennai, India (antes, el Centro de Quimioterapia de la Tuberculosis, de Madrás) (3), y otro estudio sobre los procedimientos de detección bacteriológica de casos en quienes concurrían a los servicios de salud en Singapur (4). En este último estudio, que abarcó a 1162 pacientes nuevos con signos radiológicos y síntomas pulmonares sugestivos de tuberculosis, el cultivo del primer espécimen de esputo reveló 535 casos, en tanto que dos frotis consecutivos detectaron 500 casos (véase “¿Qué probabilidades hay de obtener un cultivo negativo de una muestra de esputo que resultó positiva en la baciloscopía?”, página 50).

Todos los hallazgos precipitados confirman las observaciones de Mitchison (5) en cuanto a que: “[...] la baciloscopía, especialmente de varios especímenes de cada paciente, es casi tan eficaz como los exámenes de cultivo en clínicas de los países en desarrollo”. Esto también puede aplicarse a otras situaciones de alta prevalencia o a grupos preseleccionados de pacientes que han sido urgidos por los síntomas a concurrir a un centro de salud (6).

Otra observación relevante del estudio fue que los 46 pacientes que fueron hallados positivos por el frotis y el cultivo excretaban bacilos tuberculosos prácticamente todos los días; de un total de 368 especímenes de estos 46 pacientes, 347 (94%) dieron cultivo positivo. Por el contrario, de los 176 especímenes de los pacientes negativos por la baciloscopía y positivos exclusivamente por el cultivo, solo 62 (35,2%) fueron positivos por el cultivo. Por lo tanto, esta última categoría de pacientes excreta bacilos solo cada tres días o en solo cada tercer espécimen (véase el cuadro 11 en “¿Qué papel desempeña el cultivo micobacteriano en el diagnóstico y la definición de casos?”, página 39). Esto confirma que los pacientes positivos solo por el cultivo y negativos por la baciloscopía tienen significativamente menos repercusión epidemiológica que los que son positivos por el frotis (y el cultivo).

En el mismo instituto se llevó a cabo un estudio similar en conexión con un reconocimiento epidemiológico de un distrito del sur de la India (2). Se

tomaron ocho especímenes consecutivos de esputo en 1652 personas con una radiografía de tórax anormal y se los examinó como en el estudio comunicado previamente. Los resultados fueron similares. En 86,7% de aquellos positivos por baciloscopía y cultivo, el primer frotis fue positivo y el segundo agregó otro 10% de resultados positivos. En los que fueron positivos solo por el cultivo, el primer espécimen arrojó solo 32% de resultados positivos y el segundo produjo 18%. También se observó en este estudio que quienes excretaban gran cantidad de bacilos generaban especímenes positivos casi siempre, mientras que los que tenían cultivos positivos pero presentaban frotis negativos frecuentemente producían especímenes sin bacilos (véase “¿Qué papel desempeña el cultivo micobacteriano en el diagnóstico y la definición de casos?”, página 39).

En zonas del África subsahariana con alta prevalencia del VIH, los indicios sugieren que dos frotis de esputo también podrían servir como base para evaluar la tos crónica. En un estudio realizado en la República Unida de Tanzania (7), se analizaron los resultados habituales de los exámenes directos de frotis de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes obtenidos de 61 580 pacientes con sospecha de tuberculosis. El porcentaje promedio de casos con frotis positivo hallados fue de 18,9%.

Entre aquellos pacientes en los que se examinó un juego completo de tres frotis de esputo, el rendimiento adicional de casos con frotis positivos fue de 83,4% con el primer espécimen, 12,2% con el segundo y 4,4% con el tercero. En un estudio realizado en Malawi (8) sobre 280 personas con tos crónica, pérdida de peso y sin mejoría después de un curso de antibióticos, 71 pacientes presentaron frotis de esputo positivo. Entre pacientes tuberculosos con frotis positivo, el diagnóstico se efectuó con el primer espécimen en 83% de los casos, con el segundo en 13% y con el tercero en 4%.

En un distrito de Malawi, se compararon entre sí, durante seis meses, las estrategias de dos y tres frotis (9). En ambas, 16% de los pacientes con presunta tuberculosis presentaron frotis positivos. El patrón clínico de la tuberculosis, especialmente en cuanto a los casos pulmonares con frotis positivo, fue similar con las diferentes estrategias. Las estrategias con dos y tres esputos se compararon, en una zona rural de África con elevada prevalencia del VIH (10), con microscopía de fluorescencia y confirmación de los frotis positivos con la coloración de Ziehl-Neelsen. De los casos detectados con tres frotis, 97% ya lo hubieran sido con los dos primeros.

La estrategia de tres frotis es preferible. La gran mayoría de los pacientes con frotis positivos tendrán dos o tres frotis positivos, en tanto que en casos con un solo frotis positivo el resultado puede ser un positivo falso debido a un error técnico o en la rotulación (véase “¿Cuáles son las causas principales de que un frotis de esputo resulte falsamente positivo o falsamente negativo?”, página 25). Incluso en laboratorios de microbiología que funcionan

por lo demás correctamente, entre 1% y 4% de los cultivos positivos pueden ser falsos positivos (11, 12). Esto respalda el empleo del algoritmo recomendado por la OMS, en el que se requiere evaluación adicional si los pacientes presentan un solo frotis positivo. Además, tres frotis no producen mayor molestia al paciente que dos si se los realiza en dos días (en el momento – temprano por la mañana – en el momento). Sin embargo, en zonas en las que los recursos humanos y económicos están significativamente limitados, se ha empleado con éxito la estrategia de dos frotis de esputo.

Referencias bibliográficas

1. Nagpaul DR, Naganathan N, Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case-findings. *Proceedings of the 9th Eastern Region Tuberculosis Conference and 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases, Delhi, November 1974*. Delhi, Tuberculosis Association of India, 1975.
2. Nair SA et al. Precision of estimates of prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in general population. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1976, 23:152–159.
3. Andrews RH, Radakrishna S. A comparison of two methods of sputum collection in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1959, 40:155–162.
4. Chan W et al. Bacteriological measures for the detection of cases of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:551–558.
5. Mitchison DA. Examination of sputum by smears and culture in case finding. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1969, 41:139–147.
6. Nagpaul DR, Vishwanath MK, Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of outpatients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.
7. Ipuge YA, Rieder HL, Enarson DA. The yield of acid-fast bacilli from serial smears in routine microscopy laboratories in rural Tanzania. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996, 90:258–261.
8. Harries AD et al. Sputum smears for diagnosis of smear-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:834–835.
9. Harries AD et al. Screening tuberculosis suspects using two sputum smears. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:36–40.
10. Crampin AC et al. Comparison of two versus three smears in identifying culture-positive tuberculosis patients in a rural African setting with high HIV prevalence. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001; 5:994–999.
11. Frieden TR et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
12. Gascoyne-Binzi DM et al. Rapid identification of laboratory contamination with *Mycobacterium tuberculosis* using variable number tandem repeat analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 39:69–74.

12. ¿Cuán confiable es la radiografía de tórax?¹

R. Koppaka² y N. Bock³

La introducción de la radiografía como herramienta diagnóstica fue un hito en nuestro conocimiento de la historia natural de la tuberculosis y su diagnóstico. No sorprende pues que el entusiasmo con que fue recibida y aplicada la radiografía a veces determinara que el método fuera sobreestimado. Todavía se acepta ampliamente que la tuberculosis pulmonar puede diagnosticarse solo con la radiografía de tórax. Sin embargo, la experiencia práctica y numerosos estudios han demostrado que ningún resultado radiográfico permite diagnosticar en forma concluyente la enfermedad. Muchas neumopatías presentan un aspecto radiológico similar y pueden remedar fácilmente la tuberculosis. Del mismo modo, las lesiones de la tuberculosis pulmonar pueden adoptar casi cualquier forma en una placa radiográfica (1).

La radiografía de tórax puede ayudar a localizar anomalías en el pulmón, pero se requieren exámenes complementarios para establecer la etiología tuberculosa de una anomalía y solo la bacteriología puede aportar la prueba.

Error del observador

Muchas pruebas clínicas y procedimientos de laboratorio ampliamente empleados que son tenidos por precisos y objetivos están en realidad sujetos a grados variables de error del observador. Ejemplos de tales pruebas son las mediciones de la presión sanguínea, la electrocardiografía, el hemograma manual, las endoscopias, las pruebas colorimétricas visuales y la radiografía de

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario médico, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del VIH, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

³ Funcionaria médica, Sección Investigación y Evaluación, Centro Nacional para la Prevención del VIH, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

tórax. La utilidad de la radiografía de tórax está determinada mayormente por la capacidad del lector para detectar opacidades anómalas e interpretarlas correctamente. Ello implica no pasarlas por alto o infravalorarlas y, a la inversa, tampoco sobrevalorar como anomalías las opacidades normales. Esta capacidad puede variar no solo de un lector a otro (variación interobservador) sino también entre las lecturas de una misma placa por un solo lector (variación intraobservador).

El error del observador en la interpretación de las radiografías de tórax fue estudiado hace varias décadas, cuando comenzaron las campañas antituberculosas en muchos países desarrollados. La mayoría de los estudios iniciales fueron diseñados o realizados por Yerushalmy, un biestadístico, para explorar la eficacia de varias técnicas y equipos radiográficos y fotofluorográficos.

Sobrelectura y sublectura

Un ensayo diseñado para estudiar los efectos del tamaño de la película sobre los resultados de la radiografía de tórax sugirió que esta variable era mucho menos importante que el grado de la variación del observador (2). Cinco expertos pasaron por alto (subleyeron) aproximadamente 25% de las placas “positivas” en cada serie (cuadro 15). Cuando las mismas placas fueron releyidas después de unos tres meses, los expertos cambiaron de opinión en cerca de un quinto de los casos que habían clasificado previamente como “positivos” (una incoherencia intraindividual de 20%).

Cuadro 15

Error del observador: sublectura y sobrelectura de radiografías (la mayoría, radiografías de reconocimiento no escogidas)

Estudio (referencia)	Sublectura (%)	Sobrelectura (%)
1. Cinco lectores expertos (2)	25	–
2. Lectores de diferente experiencia (3)	27	1,7
3. Radiografía masiva (4)	32	1,7
4. Índice Danés de la Tuberculosis, radiografía masiva (5)	32	1,6
5. Panel de lectores (radiografía masiva de 15 000 estudiantes, 10 lecturas por película) (6)		
(a) los 50 lectores	39	1,2
(b) los cinco “mejores” lectores escogidos entre un panel de radiólogos y neumonólogos		
Grupo A	21	0,5
Grupo B	26	0,3

Estudios complementarios confirmaron que entre 26% y 43% de las placas podrían ser subleídas (3, 7, 8). Un grupo danés (5, 9) compuesto por tres lectores experimentados examinó en forma independiente 5000 películas pequeñas no seleccionadas (cuadro 15). En promedio, la sublectura se produjo en 32% de los casos y la sobrelectura en 2%. Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente en el Reino Unido (10).

En un gran estudio sobre la utilidad de la detección mediante radiografías de tórax periódicas realizado en los Estados Unidos (4, 6), se tomaron foto-fluorogramas a 15 000 estudiantes universitarios de primer año (cuadro 15). La lectura de las placas estuvo a cargo de un grupo de 50 lectores compuesto por idéntica cantidad de radiólogos y neumonólogos. De acuerdo con un esquema de aleatorización, cada lector efectuó 3000 lecturas, asegurando así 10 lecturas independientes de cada placa. Los estudiantes cuyas imágenes radiológicas se interpretaron como positivas por uno o más de los lectores fueron examinados mediante bacteriología, prueba de la tuberculina y tomografía, y seguidos durante su estadía en la universidad. Finalmente, un pequeño grupo de lectores árbitros que tuvieron acceso a toda la información necesaria calificaron como "indudablemente positivas" a 249 películas. El grado de sublectura demostrado por el grupo completo de los 50 lectores fue, en promedio, de 39% de las 249 películas "indudablemente positivas". A la inversa, 1,2% (156) de las películas fueron sobreleídas. Cuando solo se consideraron los resultados de los 10 "mejores" lectores (cinco radiólogos y cinco neumonólogos), las tasas de sublectura y sobrelectura fueron considerablemente más bajas, pero todavía insatisfactoriamente altas (cuadro 15).

Influencia de la experiencia sobre los resultados de la lectura de radiografías de tórax

El Instituto de Investigación de la Tuberculosis, de Tokio, examinó el grado de sobrelectura y la sublectura efectuadas por 192 médicos que participaron en el Programa Nacional Japonés de Hallazgo de Casos de Tuberculosis (11). Se prestó atención especial al efecto de la experiencia en la lectura radiográfica sobre el grado de variación del lector (cuadro 16).

Se seleccionaron para la lectura independiente radiografías de 50 personas cuyo estado de salud era perfectamente conocido por el Instituto; 25 de ellas tenían tuberculosis confirmada u otras neumopatías, cinco presentaban lesiones tuberculosas curadas y 20 estaban libres de anomalías. La gama escogida de experiencia de los lectores de películas osciló entre menos de un año y más de 10 años, y los lectores leyeron de 1000 a 20 000 o más películas anualmente (cuadro 16). Se les solicitó que solo decidieran si estaba o no indicado un examen posterior. La falla en solicitar un examen complementario para una persona con una anomalía se registraba como sublectura, y la

Cuadro 16

Error del observador: sublectura y sobrelectura de radiografías de tórax^{a,b}

Experiencia	No. de lectores	Sublectura (%)	Sobrelectura (%)
(a) 1–4 años ^c	37	28,0	18,0
5–9 años	37	19,2	19,0
>10 años	88	17,6	17,0
o			
(b) 1–500 películas/año	43	22,4	17,5
5000–20 000 películas/año	48	24,0	18,0
>20 000 películas/año	41	15,2	15,5
Promedio de todos los lectores		21,8	19,5

^a Empleando una cámara réflex de 70 mm.

^b Fuente: referencia 11.

^c Se excluyeron de los análisis los resultados de médicos con menos de un año de experiencia en la lectura o que habían leído menos de 1000 placas por año.

solicitud de un examen complementario para alguien con una radiografía normal se consideraba como sobrelectura.

La tasa promedio de sublectura fue de 21,8% y la de sobrelectura de 19,5%. Las tasas de sublectura entre lectores con más de 10 años de experiencia o que habían estado leyendo más de 20 000 imágenes por año fueron entre 6% y 8% menores que las verificadas entre los otros lectores. Sin embargo, no hubo lector alguno que no cometiera por lo menos dos errores de lectura. Los investigadores calcularon que, en los exámenes radiográficos masivos realizados en el Japón, probablemente cerca de un quinto de los casos con tuberculosis activa eran pasados por alto.

Desacuerdo entre lecturas de radiografías de tórax para el seguimiento

El desacuerdo entre observadores se produce no solo cuando las radiografías se leen con la intención de detectar y diagnosticar casos, sino también cuando se comparan para seguimiento las imágenes seriadas de casos ya diagnosticados. En un estudio (6), se leyeron dos películas (de 35,6 cm x 43,0 cm) tomadas a cada paciente en cinco momentos diferentes (9000 pares de imágenes en total). Se solicitó a los lectores que comunicaran si la segunda imagen presentaba signos de mejoría o de deterioro, o si no presentaba cambios. Los resultados (cuadro 17) difirieron poco, ya fueran las películas leídas por dos grupos compuestos por tres radiólogos y tres neumonólogos respectivamente o por dos lectores expertos solamente. El grado de desacuerdo entre los lectores osciló entre 27% y 30% y en 19% a 24% de los casos era probable que los lectores no concordaran con su propia lectura previa.

Cuadro 17**Desacuerdo entre las lecturas de las radiografías de tórax de 900 pacientes^a**

Lectores	Desacuerdo interindividual (%)	Desacuerdo intraindividual (%)
(a) Dos grupos de expertos (Tres radiólogos y tres neumonólogos)		
Grupo A	29	19
Grupo B	27	24
(b) Dos lectores expertos (leyendo el mismo material)	30	21

^a Fuente: referencia 6.

Estudio internacional de la UICT sobre la clasificación de la radiografía de tórax

La Unión Internacional contra la Tuberculosis (UICT) organizó uno de los más importantes estudios comparativos de la lectura e interpretación de radiografías de tórax. El objetivo principal del estudio fue definir una nomenclatura e interpretación uniformes de los hallazgos radiográficos que pudieran servir como base para una clasificación internacional de las radiografías de tórax (12, 13).

Se seleccionó una muestra de 1100 placas de entre varios cientos de miles tomadas durante uno de los reconocimientos radiográficos masivos de la población adulta de Noruega. La muestra incluyó 200 imágenes de pacientes con tuberculosis contagiosa, 400 de pacientes con tuberculosis previamente activa, 100 de personas con hallazgos mínimos que no requerían derivación o seguimiento, 300 de individuos sin hallazgos anómalos y 100 de pacientes con neumopatía no tuberculosa confirmada. Las imágenes se montaron juntas en siete rollos de película y se efectuaron 10 copias de cada rollo.

Noventa médicos experimentados leyeron las imágenes (radiólogos y neumonólogos), 80 de los cuales procedían de nueve países en los que durante años se habían realizado exámenes radiográficos masivos: Checoslovaquia, Dinamarca, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Noruega, el Reino Unido, Suecia, Yugoslavia.¹ Los 10 lectores restantes fueron seleccionados entre el personal de proyectos de la OMS.

El estudio se diseñó fundamentalmente para medir el grado de acuerdo o desacuerdo entre los lectores, no el error del observador que determinaba

¹ El nombre de los países corresponde a los existentes en el momento del estudio.

una sublectura o sobrelectura (14). Cada lector contestó en forma independiente un grupo de preguntas previamente preparadas. La mayoría de las preguntas exigían un “sí” o un “no” como respuesta, por ejemplo, “¿Existe una anomalía pulmonar?”; “¿Se observa alguna cavidad?”; “¿Requiere el paciente atención clínica?”

El material se evaluó según un procedimiento estadístico especial (15) mediante el cual se obtenían una serie de valores para cada pregunta. Estos valores se emplearon para construir una curva que caracterizó el grado de desacuerdo entre los lectores para una pregunta dada (figura 3). El grado de desacuerdo se expresó como un índice con un valor que osciló entre 0 y 100: 0 significaba sin desacuerdo, y 100, desacuerdo completo. Cuanto más próxima es la curva al punto cero de ambos ejes tanto menor es el desacuerdo; cuanto más plana es la curva o cuanto más se aleja de los ejes, mayor es el desacuerdo.

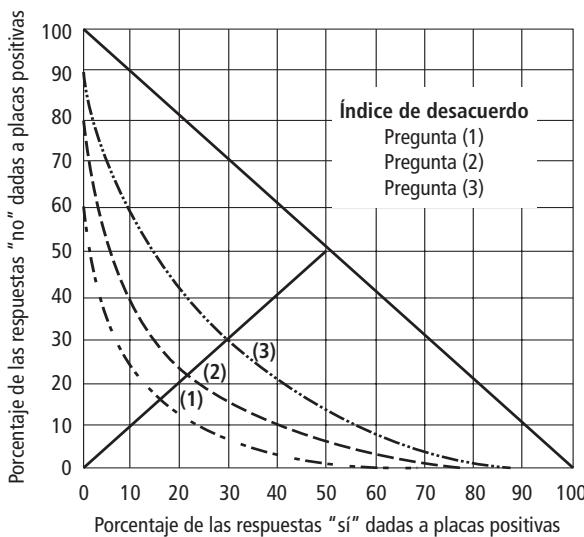
Figura 3

Desacuerdo entre los lectores del estudio UICT sobre clasificación radiográfica^a

El índice de desacuerdo se basó en las siguientes preguntas:

1. ¿Existe alguna anomalía en los órganos respiratorios?
2. ¿Existe alguna anomalía en los ganglios linfáticos?
3. ¿Existe alguna calcificación en los ganglios linfáticos?

El índice se calculó como la suma de los porcentajes de respuestas discordantes en el punto de la curva donde ellos son iguales, es decir, donde se produce la intersección entre la curva y la línea oblicua que parte de la esquina de los ceros.



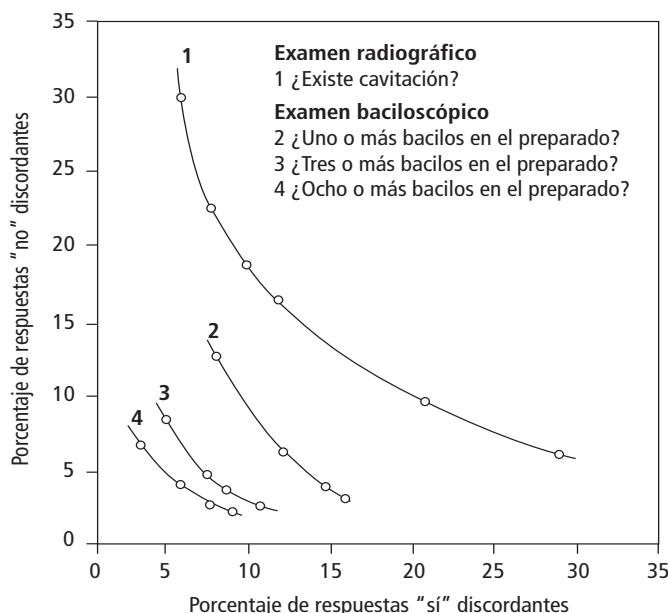
^a Fuente: referencia 14.

El método demostró que existía menos desacuerdo sobre la pregunta 1 que sobre la 3.

Comparación entre el desacuerdo en la lectura de la radiografía de tórax y en la broncoscopia

La UICTER efectuó un estudio similar para medir el grado de desacuerdo entre los microscopistas que efectuaban baciloscopias de esputo (J. Nyboe, datos inéditos, 1971). Técnicos de laboratorio experimentados examinaron en forma independiente, en 10 laboratorios, una serie de 250 frotis de esputo de pacientes. La figura 4 ilustra las curvas de desacuerdo para tres criterios de positividad. El grado de desacuerdo fue menor (índice 10) cuando el criterio para un resultado positivo consistió en demostrar por lo menos ocho BAAR; resultó solo ligeramente mayor (índice 12) cuando se requirieron tres BAAR como mínimo. El grado de desacuerdo entre los lectores fue máximo (índice 18) cuando un BAAR se aceptó como signo suficiente de positividad. Sin embargo, incluso el grado máximo de desacuerdo entre los microscopistas fue sustancialmente menor que el grado más bajo de desacuerdo entre lectores de radiografías de tórax.

Figura 4
Ejemplos de curvas de desacuerdo en exámenes radiográficos y baciloscopicos



La curva 1 en la figura 4 ilustra el grado más bajo de desacuerdo registrado (índice 28) entre lectores de radiografías, es decir, en respuesta a la pregunta: “¿Se observa alguna cavidad?” El desacuerdo ante la pregunta: “¿Es el frotis positivo para BAAR?”, fue sustancialmente menor, cualquiera fuera el límite elegido —incluso un solo BAAR—. Los investigadores llegaron a la conclusión de que existía un acuerdo regularmente mejor entre los lectores de frotis de esputo, independientemente del criterio empleado para determinar la positividad de un frotis, que entre los lectores de radiografías (véase también “¿Cuán confiable es la baciloscopía de esputo?”, página 15).

Grados de desacuerdo en la interpretación de radiografías de tórax y conclusiones

En el cuadro 18 se presenta una lista de los índices de desacuerdo correspondientes a varias otras preguntas. Las preguntas se seleccionaron con vistas a su empleo para una clasificación de hallazgos radiográficos. Se incluyen preguntas con los grados de desacuerdo más bajos y más altos.

El grado de desacuerdo respecto a la pregunta sobre la existencia de alguna anomalía pulmonar fue bastante inesperado, como lo fue el escaso acuerdo respecto a la pregunta sobre calcificación. Las discrepancias en relación con las anomalías de los ganglios linfáticos, incluidas las calcificaciones (uno de los hallazgos radiográficos más frecuentemente descritos), fueron particularmente sorprendentes. El grado máximo de acuerdo —o, más bien, el menor desacuerdo— se observó en la respuesta a la pregunta sobre cavidades. Esta información debe ser considerada en el contexto de la acción médica. Así, de acuerdo con los informes radiológicos, 5% de los pacientes tuberculosos con frotis positivo tenían una radiografía normal, 17% presentaban alguna anomalía

Cuadro 18

Estudio internacional de la IUAT sobre la clasificación radiográfica: índices de desacuerdo respecto de varias preguntas^a

Pregunta	Índice de desacuerdo
¿Anomalías en los ganglios linfáticos?	60
¿Anomalía pulmonar, probablemente tuberculosa?	45
¿Calcificación pulmonar?	42
¿Anomalía no calcificada, probablemente tuberculosa?	37
¿Es la radiografía anormal?	34
¿Se requiere alguna acción médica?	31
¿Existe cavitación?	28

^a Fuente: referencia 14.

(probablemente no tuberculosa) y 24% no requería acción clínica para una lesión tuberculosa. Si el tratamiento ha sido restringido a los pacientes en cuyas placas la mitad o más de la mitad de los lectores hallaron cavitación, solo un tercio de los que presentaban frotis de esputo positivos habrán recibido tratamiento. Por otra parte, entre quienes 50% o más de los lectores informaron como probablemente tuberculosos y con necesidad de tratamiento, las personas bacteriológicamente negativas habrán recibido tratamiento unas cuatro o cinco veces más que los pacientes con esputo positivo (una desproporción similar a la frecuentemente observada en clínicas donde el diagnóstico se efectúa solo con la radiografía) (16).

La comorbilidad de la infección por el VIH y la tuberculosis disminuye adicionalmente la fiabilidad de la radiografía de tórax para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Como se señaló previamente, se han documentado amplias variaciones interobservador e intraobservador en la interpretación de las placas de tórax entre radiólogos y neumonólogos experimentados y altamente entrenados en las décadas previas a la tuberculosis asociada al VIH. Desde la aparición de la epidemia por el VIH/SIDA, los estudios clínicos han documentado regularmente el patrón radiográfico atípico visto en pacientes tanto con tuberculosis cuanto con infección por el VIH. En estos pacientes son comunes las adenopatías hiliares o mediastinales, los infiltrados en los campos pulmonares medios e inferiores y la ausencia de infiltrados pulmonares y cavidades (17), y también lo son las radiografías normales o mínimamente anormales (18).

En Malawi, donde la infección por el VIH está presente en hasta 75% de los pacientes con tuberculosis, se compararon dos estrategias de diagnóstico hipotéticas en 402 adultos que consultaban por síntomas de tuberculosis pulmonar (19). Con una de las estrategias, el primer paso diagnóstico hubiera sido la radiografía de tórax seguida por la baciloscopía de esputo en pacientes cuyas placas de tórax fuesen compatibles con tuberculosis. De los 172 pacientes cuyas radiografías fueron informadas como incompatibles con tuberculosis, 13 (8%) tenían tuberculosis con baciloscopía positiva para BAAR y 53 (31%) enfermedad baciloscópicamente positiva o con cultivo positivo. Todos estos casos hubieran sido pasados por alto con esta estrategia de detección. A la inversa, de los 230 pacientes con radiografías de tórax compatibles con tuberculosis, que hubiesen sido tratados por tuberculosis "con baciloscopía negativa", 27% tuvieron esputos con frotis y cultivos negativos.

Con la segunda estrategia, los pacientes hubieran sido evaluados primero mediante frotis de esputo, seguido por la radiografía de tórax en aquellos con baciloscopía negativa. De los 291 pacientes con baciloscopía de esputo negativa, 159 (55%) presentaron radiografías de tórax incompatibles con tuberculosis y no hubieran sido diagnosticados, si bien 40 (25%) presentaron en

realidad cultivo positivo. Por lo tanto, esta estrategia hubiese resultado en pocos pacientes, y no se hubiese pasado por alto a ninguno de los que presentaron baciloscopias positivas. Sin embargo, la radiografía de tórax como segundo paso diagnóstico para pacientes con baciloscopias negativas no fue sensible. A la inversa, de los 132 pacientes con frotis negativos que presentaban placas de tórax compatibles con tuberculosis y que hubieran sido tratados con esta estrategia, 47% presentaron pruebas de esputo negativas en el frotis y el cultivo.

En resumen, la experiencia de muchas décadas de recolección de datos y análisis minuciosos indica que la radiografía de tórax no es fiable para el diagnóstico y el seguimiento de los casos de tuberculosis pulmonar, con coinfección por el VIH o sin ella (19, 20).

Referencias bibliográficas

1. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:1376–1395.
2. Birkelo CC, Chamberlain WE, Phelps PS. Tuberculosis case finding: a companion of the effectiveness of various roentgenographic and photofluorographic methods. *Journal of the American Medical Association*, 1947, 133:359–366.
3. Garland LH. On the reliability of roentgen survey procedures. *American Journal of Roentgenology and Radium Therapeutic Nuclear Medicine*, 1950, 64:32–41.
4. Yerushalmy J et al. The role of dual reading in mass radiography. *American Review of Tuberculosis*, 1950, 61:443–464.
5. Groth-Petersen E, Løvgreen A, Thillemann J. On the reliability of the reading of photofluorograms and the value of dual reading. *Acta Tuberculosis Scandinavica*, 1952, 26:13–37.
6. Garland LH. Studies on the accuracy of diagnostic procedures. *American Journal of Roentgenology and Radium Therapeutic Nuclear Medicine*, 1959, 82:25–38.
7. Garland LH. Conditions to be differentiated in the roentgen diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 1948, 29:878–888.
8. Newell RR, Chamberlain WE, Rigler L. Descriptive classification of pulmonary shadows: a revelation of unreliability in the roentenographic diagnosis of tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 1954, 69:566–584.
9. Groth-Petersen A, Moller V. Observer error in the interpretation of photofluorograms and the value of dual reading in the Danish mass campaign. *Acta Tuberculosis Scandinavica*, 1955, 30:209–230.
10. Cochrane AL, Garland LH. Observer error in the interpretation of chest films: an international investigation. *Lancet*, 1952, 2:505–509.
11. Nakamura K et al. Studies on the diagnostic value of 70 mm radiophotograms by mirror camera and the reading ability of physicians. *Kekkaku*, 1970, 45:121–128.
12. Springett VH. Results of the study on x-ray readings of the Ad Hoc Committee for the study of classification and terminology in tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1968, 41:107–109.
13. Springett VH. Results of the international study on x-ray classification. Conclusions. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:125–129.

14. Waaler HT. Descriptions of the study material and organization of the study. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:110–114.
15. Nyboe J. Results of the international study on x-ray classification. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:115–124.
16. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552).
17. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 131:393–396.
18. Greenberg SD et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*, 1994, 193:115–119.
19. Harries AD et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene*, 1997, 91:416–419.
20. Enarson DA et al. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

13. ¿Cuáles son las ventajas relativas de la radiografía de tórax y el examen de esputo (baciloscopía y cultivo) en la detección de casos en nuevos pacientes ambulatorios con síntomas pulmonares persistentes?¹

*A. Harries*²

Esta fue una de las varias preguntas investigadas en un estudio socioepidemiológico integral de 2229 pacientes ambulatorios nuevos, seleccionados al azar, realizado por el Instituto Nacional de la Tuberculosis, de Bangalore, India (1, 2). En quienes presentaban síntomas pulmonares (tos durante dos semanas o más, dolor torácico y fiebre durante cuatro semanas o más, o hemoptisis), se efectuaron exámenes radiográficos y bacteriológicos. Se tomó un espécimen de esputo de cada paciente en el momento y se lo examinó mediante baciloscopía directa y cultivo. La baciloscopía se efectuó con el método de Ziehl-Neelsen mientras el paciente esperaba. El cultivo se realizó en dos tubos con medio de Löwenstein-Jensen dispuesto en pico de flauta. Todos los cultivos positivos se analizaron luego *in vitro* para identificar el microorganismo y la sensibilidad a fármacos. El estudio bacteriológico lo realizaron técnicos experimentados en los laboratorios de investigación del Instituto Nacional de la Tuberculosis.

El cuadro 19 muestra que de los 2229 pacientes, 227 fueron clasificados radiológicamente como tuberculosos (y por ende requerían quimioterapia), pero 81 de ellos no fueron confirmados como tuberculosos por el examen bacteriológico. En 31 de los restantes 2002 pacientes clasificados como normales o con una enfermedad distinta de la tuberculosis se detectaron bacilos tuberculosos por el cultivo de esputo o la baciloscopía, o por ambos.

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

² Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

Cuadro 19

Resultados del examen radiográfico comparados con los de la baciloscopía de esputo (B) y el cultivo de esputo (C) en pacientes ambulatorios con signos clínicos sugestivos de tuberculosis^a

Clasificación por la radiografía	No. de pacientes	Resultado del examen de esputo			
		B+	B-	B+	B-
		C+	C+	C-	C-
Tuberculosis	227	122	20	4	81
Otras sombras anormales (no tuberculosas)	304	8	4	1	291
Normal	1698	—	8	10	1680
Total	2229	130	32	15	2052

^a Fuente: referencia 2.

Cuadro 20

Correlación del rendimiento del examen radiográfico y el cultivo de esputo en pacientes con signos clínicos sugestivos de tuberculosis

Radiografía	Cultivo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	142	85	227
Negativo	20	1982	2002
Total	162	2067	2229

El cultivo de esputo se considera el método diagnóstico más fiable; por tal motivo, se efectuó una correlación entre los resultados de la radiografía y el cultivo. Los datos consignados en el cuadro 20 son idénticos a los del cuadro 19, excepto en que los dos grupos de personas radiográficamente normales y no tuberculosas se combinaron. Tomando los resultados del cultivo como el criterio de diagnóstico correcto, 20 (12%) de los 162 pacientes con cultivo positivo habrían sido pasados por alto porque, según la radiografía, se los habría clasificado erróneamente como normales o no tuberculosos. Por otra parte, entre los 227 pacientes clasificados radiológicamente como tuberculosos, 85 (37%) no fueron confirmados como tales por el cultivo.

También se correlacionaron los resultados del cultivo y la baciloscopía directa. Como muestra el cuadro 21, 32 (20%) de los 162 pacientes con cultivo positivo hubieran sido pasados por alto por la baciloscopía directa de un solo espécimen tomado en el momento, mientras que 15 (10%) de los 145 pacientes con baciloscopía directa positiva resultaron negativos en el cultivo.

Cuadro 21

Correlación de los rendimientos de dos cultivos y la baciloscopía directa de un solo espécimen tomado en el acto en pacientes con signos clínicos sugestivos de tuberculosis

Frotis	Cultivo		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	130	15	145
Negativo	32	2052	2084
Total	162	2067	2229

Tomando los resultados del cultivo de esputo como el criterio de diagnóstico correcto, los hallazgos del estudio pueden resumirse así: entre 162 pacientes tuberculosos cuyo diagnóstico se verificó mediante el cultivo, 32 (20%) hubieran sido pasados por alto por la baciloscopía y 20 (12%) por la radiografía.

Entre los 145 pacientes positivos por el frotis, 130 (90%) fueron confirmados por el cultivo. El resto (10%) arrojó un resultado aparentemente positivo falso, debido a un error de lectura o por la existencia de artefactos, o debido a que los bacilos observados en el microscopio habían perdido su capacidad para medrar en el cultivo. Esto último puede deberse a varias razones. En pacientes medicados, los bacilos pueden haber sido aniquilados o seriamente dañados por una quimioterapia eficaz. En casos no tratados, puede haberse alterado la capacidad de los bacilos tuberculosos para crecer en los cultivos, por ejemplo, por exposición del espécimen al calor o la luz solar, el almacenamiento prolongado, los procedimientos de esterilización excesivos, o una centrífuga o incubadora sobrecalentadas. Sin embargo, los pacientes cuyo primer espécimen tomado en el acto es indiscutiblemente positivo por la baciloscopía, pero negativo por el cultivo, tienen una probabilidad bastante alta de ser positivos en ambos exámenes con los especímenes subsecuentes (véase “¿Cuál es la cantidad de casos adicionales que resultan de repetir los exámenes de esputo mediante la baciloscopía y el cultivo?”, página 52). Por lo tanto, si las personas con signos y síntomas sugestivos de tuberculosis son tratadas sobre la base de una baciloscopía adecuadamente realizada y claramente positiva, no confirmada por el cultivo, existe escasa probabilidad de sobretratamiento excesivo.

Por otra parte, de los 227 pacientes clasificados por la radiografía como “tuberculosos que además requieren quimioterapia”, en un porcentaje considerable (37%) la tuberculosis no se confirmó en el cultivo. Los pacientes de este estudio se examinaron porque presentaban síntomas. Esta proporción es probablemente mucho mayor en poblaciones examinadas mediante radiografía

masiva indiscriminada, es decir, independientemente de la existencia de síntomas. Por cierto, varios estudios han demostrado que las personas con sombras radiográficas pulmonares de origen desconocido, sin antecedentes de tuberculosis y en las que no se pueden demostrar bacilos tuberculosos mediante baciloscopía o cultivo, especialmente en forma reiterada, rara vez son, de hecho, casos verdaderos de tuberculosis. Los estudios de seguimiento (3-6) han demostrado que, si bien la probabilidad de que los cultivos de estos pacientes se positivicen es mayor que la de aquellos con una radiografía normal, solo una pequeña proporción (0,4-4,8%) en realidad lo hizo dentro del primer año de observación. El riesgo disminuye en los años subsiguientes.

Tratar a las personas cuyas radiografías presentan sombras de origen desconocido como política habitual podría por lo tanto implicar tratar a muchas de ellas, o incluso a la mayor parte, en forma innecesaria o equivocada.

En zonas con prevalencia alta del VIH resulta también inadecuado estudiar a las personas sospechosas de tuberculosis mediante radiografía de tórax. En un estudio de 402 casos sospechosos de tuberculosis efectuado en Malawi (7), las radiografías de tórax de 230 pacientes fueron informadas como típicas de tuberculosis. Los frotis de esputo fueron positivos en 43% de esos pacientes y los cultivos de esputo fueron positivos en 71%. Por otra parte, en 172 pacientes con una radiografía de tórax normal o bien con una radiografía anómala no típica de tuberculosis, 13 (8%) presentaron baciloscopía positiva y 49 (28%) cultivo positivo. La detección mediante radiografía de tórax, seguida por la baciloscopía en aquellos con radiografías de tórax típicas de la tuberculosis, fue más onerosa y menos sensible que la detección mediante baciloscopía de esputo y realización de radiografía de tórax solo en aquellos con baciloscopía negativa.

Algunos aspectos técnicos y operativos de la radiografía de tórax, el cultivo de esputo y la baciloscopía

La detección con radiografía sola, incluso en áreas del África subsahariana con prevalencia del VIH alta, resultará en altas tasas de sobrediagnóstico. Más aún, las deficiencias operativas de la radiografía en los países en desarrollo son considerables. Las unidades de rayos X son costosas y su manejo requiere técnicos especialmente adiestrados. Existen interrupciones prolongadas frecuentes por averías del equipo, falta de repuestos e instalaciones para reparaciones, escasez de películas o inestabilidad del suministro eléctrico. Otra desventaja operativa es que los resultados de los exámenes radiográficos por lo general no están disponibles sino hasta pasados dos o tres días, y a veces más tarde. Un porcentaje considerable de pacientes no regresan a los centros de salud por sus resultados y los esfuerzos por recuperarlos a menudo son infructuosos.

Como método diagnóstico, se sabe que el cultivo de esputo es más sensible que la baciloscopía. Permite diferenciar los bacilos tuberculosos de otros microorganismos y, por ende, contribuye a su identificación definitiva. La superioridad técnica del cultivo sobre la baciloscopía se debe mayormente a factores cuantitativos. Mientras que la cantidad de esputo en un frotis es de 0,01 ml (véase “¿Cuántos bacilos hay en una muestra de esputo hallada positiva en la baciloscopía?”, página 12), el tamaño de un inóculo para cultivo es generalmente de 0,1 ml, es decir, unas 10 veces mayor. Además, por lo general solo alrededor de 1% del frotis (100 campos de inmersión en aceite) se examina con la microscopía de campo claro, en tanto que en el tubo de ensayo del cultivo la totalidad de las colonias desarrolladas pueden observarse prácticamente de un vistazo. Los procedimientos de esterilización destruyen gran cantidad de microorganismos, pero las diferencias cuantitativas son todavía tan grandes que la probabilidad de hallar bacilos mediante el cultivo es mayor que con la baciloscopía directa. Esta es una ventaja obvia en casos en los que un espécimen contiene solo pequeñas cantidades de bacilos ácido-alcohol resistentes (véase “¿Cuán confiable es la baciloscopía de esputo?”, página 15).

Desafortunadamente, el cultivo presenta una serie de desventajas, principalmente de naturaleza operativa. El método requiere personal calificado y especialmente entrenado, que escasea en la mayor parte de los países en desarrollo. También es menester contar con instalaciones y equipo especiales, suministro permanente de agua y energía eléctrica, y control térmico confiable en la estufa de cultivo. En climas cálidos y húmedos particularmente, se debe contar con instalaciones de aire acondicionado y filtros de aire especiales para evitar la contaminación aérea de los cultivos. Se deben proveer gabinetes de siembra adecuadamente ventilados y otras medidas de seguridad. Por todas estas razones, los métodos de cultivo son practicables solo en pocos laboratorios de países en desarrollo.

Una de las mayores desventajas del cultivo de esputo es el gran intervalo hasta que se puede disponer de los resultados: entre cuatro y seis semanas o más con medios sólidos. En los países en desarrollo, esta demora lleva a la “pérdida” de muchos pacientes, los cuales pueden no volver nunca al centro de salud y, a menudo, no pueden ser rastreados. Por lo tanto, los beneficios del cultivo suelen ser superados por las pérdidas ocasionadas por la larga espera de los resultados y la gran sensibilidad es largamente contrarrestada por las desventajas operativas del cultivo.

Ciertamente, la baciloscopía directa posee varias desventajas técnicas, pero sus ventajas operativas son obvias. Es relativamente fácil de realizar, mucho menos onerosa que la radiografía o el cultivo y no requiere personal altamente especializado. El hecho de que el diagnóstico de tuberculosis en

personas que excretan gran cantidad de bacilos puede establecerse y la quimioterapia comenzarse el mismo día es, sin duda, la mayor ventaja operativa de la baciloscopia. Reduce a un mínimo las “pérdidas” de pacientes debidas a los largos períodos de espera y es también el único método diagnóstico practicable casi en cualquier lugar. Por ello, la detección de casos y el diagnóstico en países con prevalencia alta tendrán que depender de este método por algún tiempo.

Referencias bibliográficas

1. Nagpaul DR, Vishwanath MK, Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of outpatients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.
2. Nagpaul DR, Naganathan N, Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case-findings. *Proceedings of the 9th Eastern Region Tuberculosis Conference and 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases, Delhi, November 1974*. Delhi, The Tuberculosis Association of India/International Union Against Tuberculosis, 1975.
3. Nagpaul DR et al. Case-finding by microscopy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1968, 41:148–158.
4. Horwitz O, Wilbek E, Erickson PA. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 10. Longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low-prevalence area. *Bulletin of the World Health Organization*, 1969, 41:95–113.
5. Steinbrück P et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:144–171.
6. Gothi GD, Chakraborty AK, Banerjee GC. Interpretation of photofluorograms of active pulmonary tuberculosis patients found in epidemiological survey and their five-year fate. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1974, 21:90–97.
7. Harries AD et al. Screening pulmonary tuberculosis suspects in Malawi: testing different strategies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:416–419.

14. ¿Cómo se desarrolla la tuberculosis pulmonar y cómo se la puede detectar en una etapa precoz?

*K. Toman*¹

Desde un punto de vista clínico y epidemiológico siempre se ha hecho hincapié, correctamente, en el diagnóstico precoz de la tuberculosis. No obstante, esto condujo a cierta confusión. La tuberculosis precoz o incipiente se ha considerado con frecuencia como equivalente a enfermedad tuberculosa mínima. Simétricamente, la tuberculosis avanzada por lo general se ha considerado como sinónimo de tuberculosis crónica o de larga data. Pero los términos “precoz”, “incipiente”, “crónica” y “antigua” aluden estricta y exclusivamente al tiempo de evolución, en tanto que los adjetivos “mínima”, “moderada” y “avanzada” indican meramente el grado de la enfermedad, es decir, el volumen de tejido pulmonar afectado. Términos tales como “precoz” y “mínima” no poseen en absoluto una relación constante, ni están necesariamente asociados. De hecho, una lesión de pocos meses de evolución puede ser mínima o muy avanzada y el grado de extensión de la lesión arroja sorprendentemente escasos indicios de su antigüedad.

La edad de una lesión reciente solo se puede calcular cuando se cuenta con una radiografía previa de pulmón normal. Unos pocos reconocimientos radiográficos longitudinales demuestran la evolución de la tuberculosis precoz.

En uno de esos reconocimientos efectuados sobre una población de 100 000 personas, en Kolín (Checoslovaquia),² se examinó en forma reiterada a individuos de 14 años y más. El estudio (1, 2) duró 12 años, lapso durante el cual se radiografió cinco veces, con intervalos de dos o tres años, a cada uno de los individuos idóneos de la población. Entre los ciclos radiográficos, los servicios de salud locales continuaron la búsqueda de casos en los pacientes que asistían por síntomas o por controles regulares. Cada radiografía se archivó cuidadosamente de modo que siempre pudiera recurrirse a ella para

¹ Fallecido.

² El nombre del país corresponde al existente en el momento del estudio.

compararla con las películas más recientes. Así, fue posible determinar el lapso dentro del cual se desarrollaba una lesión nueva. Dos examinadores y otro más que oficiaba de árbitro leyeron en forma independiente las radiografías (cuadro 22).

En 165 personas con tuberculosis de diagnóstico reciente cuyas radiografías previas habían sido normales se midió el tiempo entre su última radiografía de tórax normal y la primera anormal. Los pacientes se agruparon en tres categorías: los que tenían baciloscopía y cultivo positivos, los que presentaban baciloscopía negativa y cultivo positivo, y aquellos que se diagnosticaban primero en la autopsia y se verificaban luego mediante examen bacteriológico (1, 2).

El cuadro 22 muestra que, dentro de los 12 meses, se habían desarrollado 28 casos positivos por la bacteriología. Sorprendentemente, un porcentaje significativo de ellos ya presentaba tuberculosis avanzada con esputo positivo por la baciloscopía directa. Aun más llamativo fue el hallazgo de que seis casos habían evolucionado tan rápido que se los detectó recién en la autopsia —menos de 12 meses después de la última radiografía de tórax normal—. (En algunos de los casos, la tuberculosis fue identificada por el anatómopatólogo como la causa principal de la muerte.) Durante la segunda parte del estudio de Kolín (1965-1972), 10 casos nuevos de tuberculosis previamente desconocidos se diagnosticaron en la autopsia —algunos de ellos poco después de una radiografía normal—. Estos 10 casos representaron un cuarto de todas las defunciones por tuberculosis durante ese período —y se produjeron a pesar de la investigación intensiva y sistemática en toda la población—. La cifra real bien podría haber sido aun mayor, porque solo se efectuaron autopsias en un cuarto de todas las personas que fallecieron en el área de estudio (principalmente las que murieron en el hospital) (2).

Cuadro 22

Intervalo entre la última radiografía de tórax normal y el diagnóstico de tuberculosis pulmonar^a

Intervalo (meses)	Cantidad de frotis +, cultivo +	Porcentaje acumulado	Cantidad de frotis -, cultivo +	Porcentaje acumulado	Cantidad diagnosticada en la autopsia
≤12	8	16	14	14	6
<24	18	52	39	53	7
<36	16	84	31	86	1
≤37	8	100	14	100	3
Total	50		98		17

^a Fuente: referencias 1 y 2.

Los datos presentados en el cuadro 22 podrían, quizás, estar sesgados, ya que el intervalo entre los ciclos radiográficos nunca fue menor de dos años y, generalmente, fue de tres años. En este aspecto, el Japón ha aportado datos muy instructivos con sus estudios radiográficos masivos de la población en intervalos anuales (3). Datos similares surgen también de otro estudio epidemiológico japonés (4) realizado en la Prefectura de Niigata (población: 2 350 000 individuos).

Como se comenta en otra parte (véase “¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis?”, página 81), más de la mitad de los casos positivos por la baciloscopía directa habían desarrollado tuberculosis dentro de los 12 meses de la última radiografía normal. Solo un quinto de los casos nuevos había sido detectado por los reconocimientos radiográficos masivos, por lo cual la mayor parte (72%) fueron hallados por los servicios de salud, adonde los pacientes concurrían fundamentalmente por sus síntomas. Lo mismo se aplica a los pacientes nuevos que fueron positivos solo por el cultivo (4).

Las conclusiones que pueden extraerse de los estudios precedentes son las siguientes:

- Una gran proporción de casos nuevos, que comienzan en un pulmón normal, se desarrollaron en meses.
- Incluso los casos cuyo estado era ya tan avanzado que excretaban gran cantidad de bacilos demostrables por la microscopía, y que probablemente eran cavitarios, se desarrollaron rápidamente.
- Cuando se observa por primera vez un caso de tuberculosis avanzada con frotis positivo, no necesariamente se trata de un caso antiguo o crónico: bien puede ser un caso tan reciente como otro con lesiones mínimas, positivo solo por el cultivo.
- Ambos tipos de enfermedad —la tuberculosis avanzada, con frotis positivo, y la tuberculosis mínima, solo positiva por el cultivo— se desarrollaron dentro del mismo lapso. Así, es probable que los casos con baciloscopía positiva se desarrollen tan rápido que no pasen por una fase mínima perceptible. La evolución rápida de la enfermedad no debe confundirse con la llamada “tisis florida o galopante”. Esta forma de tuberculosis fulminante, con un curso extremadamente rápido, se describió en la bibliografía de antaño y se observaba en ocasiones en individuos físicamente vulnerables y sometidos a un estrés poco común.

Todo clínico experimentado sabe que, después de unos días de síntomas a veces vagos o poco característicos (y con una radiografía de tórax inicial normal), puede aparecer súbitamente la pleuresía tuberculosa, con derrames de hasta un litro; o que, a veces, una gran lesión neumónica puede desarrollarse, dentro de unos pocos días, en un pulmón inicialmente normal y que la cavitación puede aparecer en una semana (5).

En un estudio realizado en los Estados Unidos sobre 1000 pacientes con tuberculosis temprana (6, 7), los autores llegaron a la conclusión de que:

- El inicio sintomático súbito de la tuberculosis pulmonar no es menos frecuente que el comienzo insidioso.
- El alcance de la lesión no tiene relación directa con la duración de la enfermedad (de todos los pacientes que alcanzaron un estado avanzado de la enfermedad, la mayoría lo hizo dentro de los seis meses).
- La cavitación no es un fenómeno tardío: su frecuencia es casi la misma en todas las etapas evolutivas de la enfermedad.

Otra investigación determinó los intervalos en los cuales los individuos con riesgo especial (por ejemplo, los contactos) debían ser reexaminados para descubrir todos los casos en la etapa más precoz posible (5). Tales personas se examinaron generalmente en forma anual; sin embargo, en una serie se efectuaron exámenes cada seis meses y en otra se hicieron a intervalos menores. En ninguna de estas series se logró que todos los casos se diagnosticaran con lesiones mínimas. Aun con exámenes cada cuatro meses, 21% de los pacientes se detectaron en una etapa moderadamente avanzada y un porcentaje menor incluso en una etapa muy avanzada de la enfermedad. La conclusión fue que un intervalo de seis meses entre las evaluaciones es demasiado prolongado para prevenir el desarrollo de casos graves, avanzados.

Sin embargo, incluso en los países más prósperos, se ha llegado a la conclusión de que examinar a la población adulta mediante radiografías indiscriminadas a intervalos menores de 12 meses es impráctico. Más aun, como lo demostraron los datos provenientes del Japón, aunque fuera factible efectuar evaluaciones más frecuentes, gran porcentaje de los casos con enfermedad bacteriológicamente verificada se detectarían en una etapa avanzada, baciloscópicamente positiva. Es obvio que la radiografía masiva fallará en detectar la mayoría de los casos poco después del inicio de la enfermedad.

Tuberculosis incipiente y síntomas

A veces se asevera que examinar a una población mediante radiografía masiva es esencial porque cerca de la mitad de todos los casos nuevos son asintomáticos (2). La bibliografía sobre el tema es amplia. Se sabe bien que la anamnesis es arbitraria y poco fidedigna, y el hecho de que muchos pacientes nuevos sean detectados mediante el reconocimiento masivo de individuos aparentemente sanos no necesariamente significa que se trate de personas asintomáticas. Del mismo modo, cuando se interroga a un paciente nuevo sobre la presencia de síntomas y los niega, esto no debe tomarse como un dato objetivo de la ausencia de síntomas.

Solo algunos de los estudios prospectivos comunicados hasta ahora se diseñaron de modo de eliminar el sesgo al menos en gran medida. Algunos han sido diseñados por sociólogos y llevados a cabo por personal especialmente entrenado mediante una técnica de entrevista estandarizada, según un protocolo. En una serie de estudios, se examinó y entrevistó a las personas en forma paralela sin conocimiento de los resultados de sus exámenes (8-13). En estudios socioepidemiológicos de una población rural de bajos recursos en la India, a comienzos de la década de 1960, se halló que 95% de los pacientes que eran positivos por la baciloscopía directa estaban al tanto de uno o más síntomas sugestivos de tuberculosis. Cerca de 70% de los pacientes comunicaron tos como el síntoma principal, mientras que el resto dio más importancia a otros síntomas (8, 14). Alrededor de dos tercios presentó síntomas de solo uno a tres meses de duración (9, 10). Esto resultó sorprendente en una población supuestamente desconocedora de los síntomas.

En otro estudio prospectivo sobre la detección de casos en una población de alrededor de 6 millones de personas, se entrevistó acerca de los síntomas a unos 1600 pacientes con baciloscopía positiva (11). El estudio se llevó a cabo en paralelo con el de Kolín (véase el cuadro 22) como uno de los proyectos de la Unidad de Investigación sobre la Vigilancia de la Tuberculosis, y ambas poblaciones en estudio presentaban una composición similar. Los resultados fueron sorprendentemente similares a los de los estudios precedidos: 73% de los pacientes comunicaron tos y la ubicaron primera o segunda en orden de importancia como síntoma. El restante 20% comunicó fiebre o una dolencia semejante a la gripe, y solo 7% negó tener síntoma subjetivo alguno. La duración de los síntomas también fue similar; 62% los habían sufrido menos de tres meses y 83% hasta seis meses.

Por lo tanto, parece que los síntomas están presentes en más de 90% de los pacientes con esputo positivo por la baciloscopía directa y que esos síntomas son evidentes en la etapa inicial de la enfermedad.

Puede surgir el interrogante respecto de si el desarrollo de una enfermedad menos grave —con esputo negativo en el frotis y positiva solo por el cultivo— es asintomático. En el estudio socioepidemiológico realizado en la India (8), 54% de los pacientes con baciloscopía negativa y cultivo positivo presentaban uno o más síntomas sugestivos de tuberculosis. En el estudio longitudinal efectuado en Kolín durante el período 1961-1964 (1), 91 (51%) de 180 pacientes nuevos, positivos solo por el cultivo, tuvieron síntomas. En el estudio de Niigata (4), 63 (57%) de 109 personas positivas solo por el cultivo presentaron síntomas que, en cuatro quintos de los casos, habían durado menos de tres meses.

Dado que más de 90% de los pacientes contagiosos desarrollan síntomas perceptibles dentro de unas pocas semanas del inicio de la tuberculosis, la detección precoz es posible —no con la radiografía masiva tradicional, sino

también mediante la baciloscopya de las personas sintomáticas—. La radiografía masiva detectaría la mayor parte de estos casos solo de uno a tres años después del inicio de la enfermedad (14), tiempo para el cual la mayor parte del daño a la comunidad ya se habría consumado (véase “¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis?”, página 81).

El Comité de Expertos de la OMS sobre Tuberculosis recalcó la importancia de la detección de casos entre los pacientes sintomáticos en sus reuniones octava y novena (13, 15). El Comité también destacó la necesidad de incrementar la sensibilización sobre los síntomas sugestivos de tuberculosis en la comunidad y entre todos los trabajadores de la salud. Los pacientes con tos de varias semanas de evolución deben ser sometidos a una baciloscopya de esputo como primera prioridad para la detección de casos. Si el frotis resulta positivo, estos pacientes constituyen la primera prioridad para la quimioterapia.

La búsqueda de pacientes positivos solo por el cultivo reviste una importancia epidemiológica secundaria. Los pacientes asintomáticos no suponen un problema de salud pública urgente. Su pronóstico es probablemente favorable y su contagiosidad, si existe, es leve. De hecho, se ha demostrado que, sin tos, no existe prácticamente transmisión de la infección (16).

Referencias bibliográficas

1. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
2. Krivinka R et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
3. Iwasaki T. The tuberculosis situation at the beginning of this century. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:30–51.
4. Shimao T et al. A study on the mode of detection of newly registered pulmonary tuberculosis patients with special reference to their symptoms. *Reports on Medical Research Problems of the Japan Anti-Tuberculosis Association*, 1974, 21:17.
5. Pinner M, ed. *Pulmonary tuberculosis in the adult. Its fundamental aspects*. Springfield, IL, Thomas, 1945.
6. Douglas BH, Nalbant JP, Pinner M. Acute sub-apical versus insidious apical tuberculosis. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1935, 31:162–173.
7. Douglas BH, Pinner M. Acute sub-apical versus insidious apical tuberculosis; pathogenesis and clinical significance. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1930, 21:305–326.
8. Andersen S, Banerji D. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
9. Nagpaul DR, Vishwanath MK, Dwarakanath G. A socio-epidemiological study of outpatients attending a city tuberculosis clinic in India to judge the place of specialized centres in a tuberculosis control programme. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:17–34.

10. Baily GV et al. Potential yield of pulmonary tuberculosis cases by direct microscopy of sputum in a district of South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:875–892.
11. Meijer J et al. Identification of sources of infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1971, 45:5–54.
12. Alexander CA. Collective participation in the tuberculosis control program. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:107–121.
13. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552).
14. Toman K. Identification of the sources of tuberculosis infection in countries with a low incidence of tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:208–221.
15. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Octavo informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1964 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 290).
16. Riley RL, O'Grady F. *Airborne infection: transmission and control*. New York, Macmillan, 1961.

15. ¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis?¹

*H. Rieder*²

El sintagma “detección de casos” significa la individualización temprana de las personas que excretan y transmiten bacilos tuberculosos. Pero la detección de casos no es un fin en sí mismo: se la realiza para tratar las fuentes de infección de modo de aliviar su padecimiento y eliminar su contagiosidad.

La capacidad de quienes excretan bacilos de contagiar a terceros varía considerablemente. Estudios bacteriológicos y epidemiológicos han revelado diferencias fundamentales en el grado de contagiosidad de diferentes categorías de pacientes con tuberculosis pulmonar.

En personas que nunca habían sido tratadas se efectuó un estudio amplio para evaluar el contenido bacteriano de las lesiones pulmonares (1). Los investigadores hallaron que el número de bacilos tuberculosos en los diferentes tipos de lesiones variaba considerablemente. En un nódulo sólido, encapsulado, de 2 cm de diámetro, sin comunicación con los bronquios, la cantidad de bacilos osciló entre unos 100 (10^2) y unos pocos miles (10^4). A la inversa, una lesión cavitada del mismo tamaño podría contener de unos 10 millones a 1000 millones (10^7 – 10^9) de bacilos, es decir, unas 100 000 veces más microorganismos que en las lesiones no cavitadas. Esas enormes cantidades de bacilos tuberculosos eliminadas con la expectoración pueden inviabilmente ser demostradas con la simple baciloscopía, mientras que las pequeñas cantidades contenidas en las lesiones no cavitadas a menudo solo pueden demostrarse mediante el cultivo o las técnicas de amplificación.

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, División Tuberculosis, Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias.

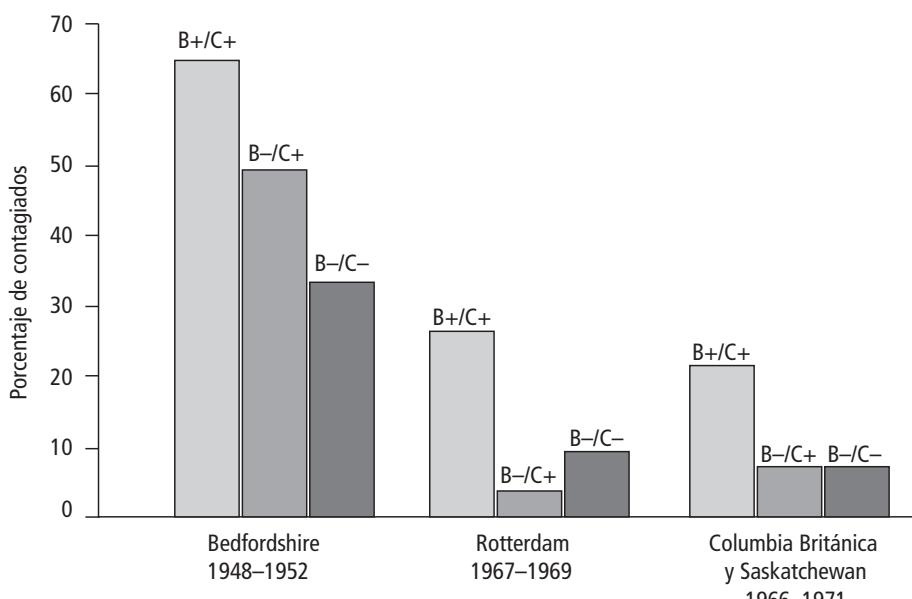
Esto puede explicar por qué los pacientes con lesiones no cavitadas, baciloskopias negativas y cultivo de esputo positivo presentan un pronóstico clínico comparativamente favorable. Es más probable que estos, y no los pacientes con lesiones cavitadas que excretan gran cantidad de bacilos demostrables por la baciloscopy directa, se curen espontáneamente. Del mismo modo, los pacientes con diferentes estados bacteriológicos en sus esputos —excretores de pequeñas y de grandes cantidades de bacilos tuberculosos— no revisten la misma importancia epidemiológica.

Varios estudios experimentales (2) y epidemiológicos (3-5) examinaron la relación entre la frecuencia de la infección y el estado bacteriológico de la fuente de contagio. La figura 5 resume los principales hallazgos de tres estudios epidemiológicos. En todos ellos, se investigó con tuberculina y se agrupó, según el tipo de fuente a la que habían estado expuestos, a niños menores de 15 años que eran contactos de casos de tuberculosis.

Figura 5

Riesgo de contagiar a los contactos según el estado bacteriológico de la fuente con tuberculosis pulmonar^a

(B+/C+ indica contactos de casos con baciloscopy y cultivo positivos, B-/C+ contactos de casos con baciloscopy negativa y cultivo positivo, y B-/C- contactos de casos con baciloscopy y cultivo negativos.)



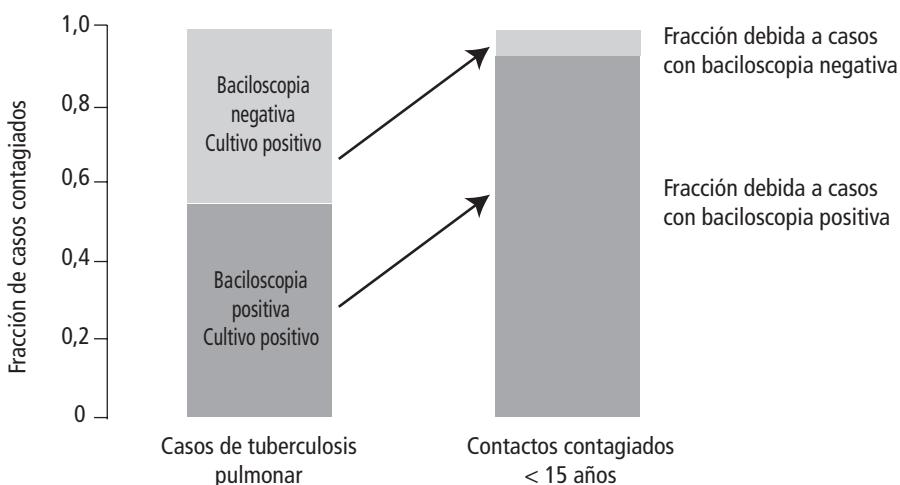
^a Fuente: referencias 4-6.

Las diferencias absolutas entre los estudios no son importantes (se realizaron en momentos y contextos distintos y, probablemente, emplearon diferentes definiciones del término “contacto”). Lo que sí importa es que todos ellos demostraron claramente que las principales fuentes de contagio son los casos con baciloscopia positiva: la mayor prevalencia de infección tuberculosa se halló, regularmente, entre los niños expuestos a casos con baciloscopy de esputo positiva.

La figura 6 muestra el porcentaje de infecciones atribuibles a los casos con baciloscopia positiva que se pudo calcular a partir de los datos del estudio de la Columbia Británica y Saskatchewan (5). En este contexto, más de 90% de todas las infecciones se atribuyeron a fuentes con frotis positivos. Del mismo modo, un estudio reciente de San Francisco, EUA, que empleó técnicas epidemiológicas moleculares, demostró que más de 80% de todas las transmisiones eran atribuibles a casos con baciloscopia positiva (6).

Una vez demostrado que, epidemiológicamente, los casos más importantes son los pacientes con baciloscopia positiva, surgen los interrogantes: “¿Cómo se detectan actualmente los pacientes contagiosos?” y “¿Cuál es el aporte de la radiografía masiva para la detección de este grupo de alta prioridad?”

Figura 6
Proporción de la transmisión atribuible a casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva y solo con cultivo positivo en la Columbia Británica y Saskatchewan^a



^a Fuente: referencia 6.

Detección de casos tuberculosos con baciloscopia de esputo positiva: resultados de la radiografía masiva

El cuadro 23 resume los resultados de investigaciones apoyadas por la OMS y llevadas a cabo fundamentalmente en cooperación con la Unidad de Investigación sobre Vigilancia de la Tuberculosis (7). Por cerca de 20 años, la radiografía masiva ha sido un procedimiento habitual para la detección de casos de tuberculosis en todos los países que participaron en esta investigación.

Como demuestra el cuadro 23, la radiografía masiva aportó sorprendentemente poco para la detección de casos con baciloscopia positiva. La mayoría de los casos se descubrieron por otros medios, fundamentalmente, gracias a la búsqueda voluntaria de atención médica por parte de quienes presentaban síntomas.

Otra importante observación de los proyectos de estudio, especialmente en los Países Bajos y en el estudio de Kolín, efectuados en áreas con poblaciones de unos 100 000 habitantes, fue que la proporción de casos con baciloscopia positiva entre los que presentaban tuberculosis recientemente detectada había cambiado poco a pesar de las radiografías masivas intensivas realizadas cada dos a tres años. Así, en los Países Bajos, si bien la tasa anual de incidencia de tuberculosis disminuyó sostenidamente, la proporción de casos con baciloscopia positiva permaneció invariable durante el período de observación (1951–1967). De cada 100 pacientes nuevos que excretaban bacilos tuberculosos, 46 tenían baciloscopia positiva, a pesar de los 17 años de radiografías masivas con intervalos de tres años (7).

Una observación igualmente sorprendente surgió del estudio de Kolín (cuadro 24). La proporción de casos nuevos con baciloscopia positiva no fue sustancialmente influida por los reconocimientos reiterados con un 95% de

Cuadro 23

Modo de detectar los casos de tuberculosis con baciloscopia positiva^a

Proyecto	Período de estudio	No. de casos con baciloscopia positiva	Modo de detección		
			Radiografía masiva (%)	Síntomas (%)	Otro (%)
Saskatchewan	1960–1969	265	12	66	22
Ontario	1967–1968	632	15	66	19
Kolín	1965–1972	132	23	54	23
Países Bajos	1951–1967	9301	25	39	36

^a Fuente: referencias 8 y 9.

Cuadro 24

Casos con baciloscopía positiva detectados en Kolín, Checoslovaquia,^a 1965-1972^b

Método de detección	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	Total
Síntomas	16	6	7	9	8	7	8	10	71
Radiografía masiva	—	14	—	—	11	1	—	4	30
Otro	6	4	2	5	3	3	4	4	31
Total	22	24	9	14	22	11	12	18	132

^a El nombre del país corresponde al existente en el momento del estudio.

^b Fuente: referencia 9.

cobertura de la población idónea de 14 años y más (8). Tres cuartos de estos casos nuevos se desarrollaron en personas que habían tenido una radiografía de tórax normal en el reconocimiento previo. La posibilidad de que estos casos avanzados hayan evolucionado a partir de lesiones preexistentes, pasadas por alto, se pudo descartar con certeza. Dos examinadores y un árbitro evaluaron cada radiografía independientemente, y un experto de la OMS también examinó una muestra al azar de las películas. En cada caso nuevo en el que se detectaba un hallazgo anormal, se examinaban exhaustivamente todas las películas previas para determinar si se había pasado por alto o se había malinterpretado alguna sombra pulmonar preexistente.

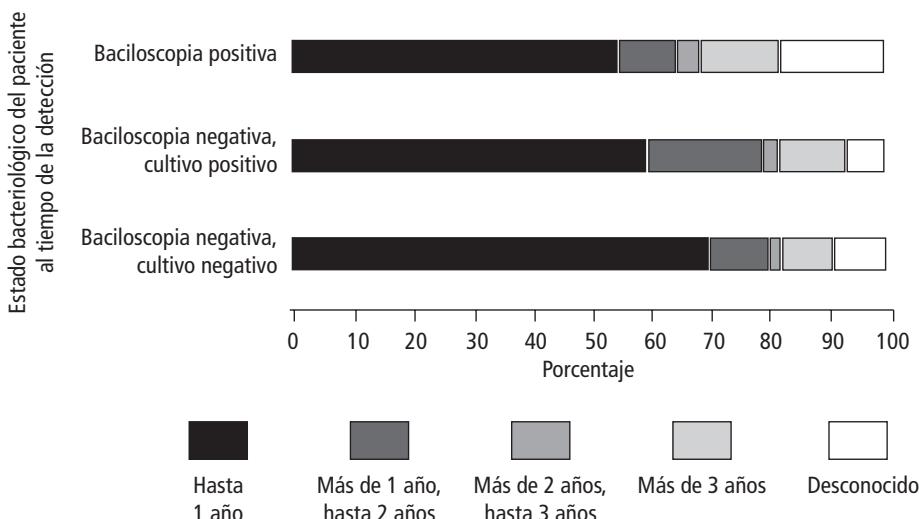
Todos los casos de tuberculosis y todos los individuos con radiografías de tórax anómalas detectados en cualquiera de los reconocimientos se trajeron o fueron seguidos estrechamente. Por lo tanto, se esperó que los nuevos casos detectados en los reconocimientos ulteriores se produjeran fundamentalmente en quienes antes habían presentado una placa normal. De ese modo, se los detectaría en una etapa muy precoz —en el peor de los casos, cuando el esputo fuese positivo solo por el cultivo—. No obstante, año tras año, un porcentaje considerable de casos recientemente diagnosticados ya presentaban tuberculosis avanzada con baciloscopía positiva. Puesto que en la mayor parte de los casos (alrededor de 75%) no había existido en el examen previo lesión pulmonar detectable, la única conclusión posible fue que la mayoría de los casos nuevos con tuberculosis baciloscópicamente positiva debían de haberse desarrollado rápidamente. Esta conclusión fue probada y confirmada (8-10); véase la figura 7.

La figura 7 muestra que más de 50% de los casos nuevos con baciloscopía positiva descubiertos se desarrollaron en menos de un año. Los casos positivos por el cultivo (generalmente con lesiones míнимas) se desarrollaron

Figura 7

Intervalo entre la última radiografía normal y el desarrollo de tuberculosis en personas con diferentes estados bacteriológicos (Niigata, Japón)^a

Cada barra representa todos los casos con el estado bacteriológico indicado al tiempo de la detección.



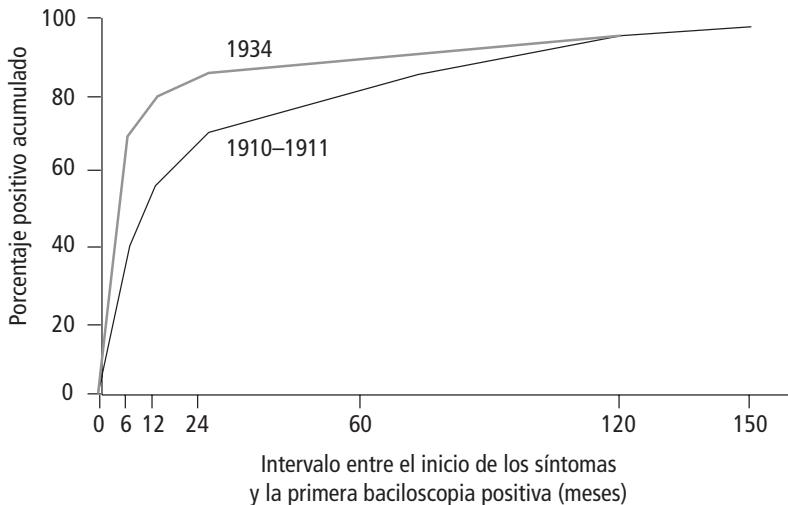
^a Fuente: referencias 8–10.

en el mismo lapso. Parecería que las lesiones tuberculosas nuevas evolucionaron en forma lenta o rápida ya desde el principio. Por razones hasta ahora no completamente conocidas, los bacilos tuberculosos crecen muy lentamente en algunas lesiones y están presentes por lo tanto en escaso número, pero se multiplican rápidamente en otras lesiones, con lo que se alcanzan recuentos enormes en pocas semanas. Sería, pues, erróneo considerar a todos los pacientes con tuberculosis cavitaria, baciloscópicamente positivos, como casos viejos o crónicos debidos a demora en el diagnóstico motivada por la negligencia del paciente o del médico. Como muestra la figura 7, la tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva puede ser tan antigua o reciente como una pequeña lesión pulmonar positiva solo por el cultivo, puesto que por lo menos la mitad de tales casos se desarrolla en menos de un año, en personas aparentemente sanas con radiografías normales.

Los datos del estudio de Kolín también mostraron que cerca de cuatro quintos de los pacientes nuevos que presentaban placas de tórax normales en las radiografías masivas previas desarrollaron la enfermedad dentro de los

Figura 8

Porcentaje acumulado de casos con esputo baciloscópicamente positivo después del inicio de los síntomas entre pacientes que, en definitiva, presentaron baciloscopia positiva, Suecia 1910–1911 y 1934^a



^a Fuente: referencia 11.

tres años. Por lo tanto, parece que la radiografía masiva realizada cada tres años puede en gran medida no detectar los casos con suficiente prontitud una vez iniciada la enfermedad. Incluso los intervalos de seis meses pueden ser demasiado largos, como lo ha demostrado un estudio sueco (11). En un alto porcentaje de los pacientes, el progreso desde el inicio de los síntomas hasta la tuberculosis con baciloscopia positiva fue muy rápido (figura 8).

Conclusiones

Se ha demostrado que la detección precoz de todos los casos con tuberculosis pulmonar y baciloscopia positiva —la más peligrosa fuente de infección— mediante la radiografía masiva periódica es impráctica, incluso cuando tal estudio se repite a intervalos breves (12). La gran mayoría de los casos con frotis de esputo positivo se desarrollan en un lapso menor que el intervalo práctico más breve entre dos ciclos de reconocimientos radiográficos masivos. Más aún, 90% de los pacientes con tuberculosis pulmonar rápidamente progresiva presentan síntomas objetivos, tales como tos, fiebre, pérdida de peso, expectoración y hemoptisis (13). Estos síntomas se desarrollan más bien rápido después del comienzo de la enfermedad y mueven al paciente a buscar atención médica. Por lo tanto, la mayoría de los casos de tuberculosis

con baciloscopia positiva no son detectados en las campañas periódicas masivas de detección de casos sino en los servicios regulares de salud que los pacientes pueden consultar toda vez que se sienten enfermos.

Por estas razones, la exploración radiográfica en masa no es un método recomendado de detección de casos. Obstáculos adicionales a la operación eficaz de la radiografía masiva periódica son: la falta de buenos caminos, la gran cantidad de vehículos y equipos de rayos X descompuestos, y el alto costo y la escasez de repuestos e instalaciones para efectuar reparaciones.

El Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis puntualizó, en su noveno informe (14), que “la exploración radiográfica en masa con película de pequeñas dimensiones es un procedimiento para la detección de la tuberculosis muy oneroso, incluso cuando la prevalencia es alta. Otras desventajas de la radiografía masiva son las siguientes:

1. Contribuye con un muy pequeño porcentaje al total de casos hallados.
2. No tiene efecto significativo alguno sobre la incidencia de casos posteriormente con baciloscopia positiva, porque, por lo general, se desarrollan tan rápidamente que surgen entre dos ciclos de exploraciones radiográficas masivas (de lo cual se desprende que las instalaciones para la detección de casos y la quimioterapia deben estar constantemente disponibles por un período próximo indefinido).
3. Requiere los servicios de técnicos y personal médico altamente capacitados que podrían ser mejor empleados en otras actividades de los servicios de salud.
4. El aparato y los vehículos empleados para transportarlo a menudo están fuera de servicio por desperfectos mecánicos durante meses, especialmente cuando no abundan los repuestos.

El Comité llegó a la conclusión de que actualmente debe abandonarse la detección indiscriminada de casos de tuberculosis mediante equipos móviles para la exploración radiográfica masiva.”

Referencias bibliográficas

1. Canetti G. The John Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1965, 92:687-703.
2. Riley RL et al. Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Ultraviolet irradiation of infected air: comparative infectiousness of different patients. *American Review of Respiratory Disease*, 1962, 85:511-525.
3. Shaw JB, Wynn-Williams N. Infectivity of pulmonary tuberculosis in relation to sputum status. *American Review of Respiratory Disease*, 1954, 69:724-732.
4. van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam, 1967-1969. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1975, 50:107-121.

5. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1975, 50:90–106.
6. Behr MA et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
7. Meijer J et al. Identification of sources of infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1971, 45:5–54.
8. Krivinka R et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
9. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64). *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
10. Shimao T et al. A study on the mode of detection of newly registered pulmonary tuberculosis patients with special reference to their symptoms. *Reports on Medical Research Problems of the Japan Anti-Tuberculosis Association*, 1974, 22:17–41.
11. Berg G. *The prognosis of open pulmonary tuberculosis. A clinical-statistical analysis*. En: Lund, Sweden, Håkan Ohlson, 1939:1–207.
12. Toman K. Exploración radiográfica en masa y lucha antituberculosa. *Crónica de la OMS* 1976;30(2):53–60.
13. Banerji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29: 665–683.
14. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552)

16. ¿En qué difiere el diagnóstico de la tuberculosis en las personas infectadas por el VIH respecto del que se hace en las personas no infectadas por este virus?

A. Harries¹

La tuberculosis pulmonar es la forma más común de tuberculosis en adultos infectados por el VIH. La enfermedad se produce en diferentes etapas de la infección por el VIH y el cuadro clínico se correlaciona con el estado inmunológico del paciente. En las etapas iniciales de la infección por el VIH, cuando la inmunidad se halla solo parcialmente afectada, las características son más típicas de tuberculosis, por lo general con cavitación del lóbulo superior, y la enfermedad remeda a la observada en la era previa al VIH. A medida que avanza la deficiencia inmunitaria, los pacientes infectados por el VIH presentan una neumopatía atípica que se parece a la tuberculosis primaria o a la enfermedad extrapulmonar y diseminada, por lo común con adenopatía hilar e infección del lóbulo inferior (1).

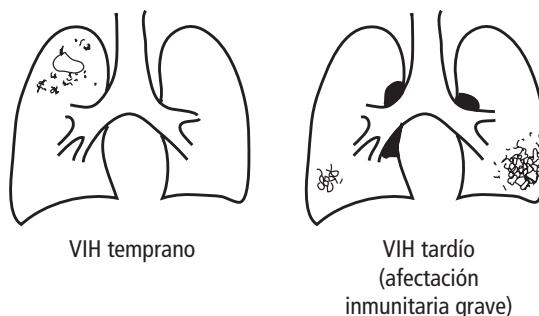
Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar

Las características clínicas de la tuberculosis pulmonar generalmente son similares en los pacientes infectados por el VIH y en los no infectados. Sin embargo, los primeros informan tos menos a menudo, probablemente porque existe menos cavitación, inflamación e irritación endobronquial como resultado de una reducción en la inmunidad celular (2). Del mismo modo, la hemoptisis, que es producto de la necrosis caseosa de las arterias bronquiales, es menos común en estos mismos pacientes.

La intradermorreacción tuberculínica tiene valor limitado para el diagnóstico individual en los adultos, si bien es útil para medir la prevalencia de

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

Figura 9

Hallazgos radiográficos en pacientes tuberculosos con infección por el VIH

la infección tuberculosa en una comunidad. La intradermorreacción tuberculínica puede ser negativa con tuberculosis activa. Por ejemplo, un estudio de pacientes con tuberculosis pulmonar VIH-positivos en Zaire (actual República Democrática del Congo) detectó anergia cutánea en 8% de aquellos con un recuento de linfocitos CD4 $>500/\mu\text{l}$ y en 54% de los que presentaban un recuento de linfocitos CD4 $<200/\mu\text{l}$ (3).

La **baciloscopía del esputo** continúa siendo el pilar del diagnóstico de la tuberculosis, incluso en zonas con prevalencia alta del VIH. Los estudios sistemáticos en el África subsahariana han demostrado que la mayor parte de los pacientes con tuberculosis pulmonar infectados por el VIH son baciloscopíicamente positivos, si bien la proporción de pacientes tuberculosos con sospecha de tuberculosis pulmonar y baciloscopía negativa es mayor entre los infectados por el VIH que entre los no infectados (1, 4). Los pacientes con baciloscopía positiva infectados por el VIH también tienden a excretar significativamente menos microorganismos en el esputo que los VIH-negativos, lo que puede llevar a que se pasen por alto los bacilos ácido-alcohol resistentes si se examinan en el microscopio insuficientes campos con gran aumento.

La **radiografía de tórax** está indicada en los casos de sospecha de tuberculosis, en los pacientes con baciloscopía negativa y en los que no responden a un curso de antibióticos de amplio espectro. En los infectados por el VIH son frecuentes la bronquitis y la neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y otros agentes patógenos comunes. Ningún patrón radiográfico es diagnóstico de tuberculosis, si bien los hitos clásicos de la enfermedad son la cavitación, la localización apical, la fibrosis pulmonar, la retracción y la calcificación. Los pacientes infectados por el VIH y con función inmunitaria relativamente bien conservada a menudo presentarán estas características típicas; no obstante, a medida que la inmunosupresión empeora,

la placa de tórax suele mostrar características atípicas tales como infiltrados pulmonares en los lóbulos inferiores y linfadenopatías intratorácicas. A veces, la radiografía de tórax es normal (1, 4): en un estudio realizado en los Estados Unidos de América, 21% de los pacientes tuberculosos con baciloscopía o cultivo positivos, o con ambos, y recuentos de linfocitos CD4 <200/ μ l presentaron placas de tórax normales (5).

Enfermedades distintas de la tuberculosis pueden causar tanto las características radiográficas pulmonares clásicas como las atípicas. Si los frotis de esputo son negativos, se deben considerar otras afecciones en el diagnóstico diferencial.

Las neumopatías importantes relacionadas con el VIH que pueden confundirse con la tuberculosis pulmonar son: la neumonía bacteriana, la neumonía por *Pneumocystis carinii*, el sarcoma de Kaposi, las infecciones micóticas y la nocardiosis.

Tuberculosis extrapulmonar

Las principales manifestaciones de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes infectados por el VIH son las linfadenopatías, el derrame pleural, el derrame pericárdico y la tuberculosis miliar (1, 4). El diagnóstico definitivo de tuberculosis extrapulmonar a menudo es difícil debido a la escasez de instalaciones diagnósticas: en la República Unida de Tanzania, solo en 18% de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar se confirmó el diagnóstico en el laboratorio (6).

La presentación de la tuberculosis extrapulmonar en los infectados por el VIH generalmente no difiere de la que puede observarse en los pacientes VIH-negativos. Sin embargo, la linfadenopatía tuberculosa relacionada con el VIH ocasionalmente puede ser aguda y remediar una infección bacteriana piógena. Se puede arribar al diagnóstico mediante técnicas simples como la aspiración con aguja, la inspección de las biopsias de ganglios linfáticos para diagnosticar macroscópicamente la necrosis caseosa, y el examen directo de los frotis obtenidos por contacto con la superficie de corte del ganglio. En la meningitis tuberculosa, el líquido raquídeo de los infectados por el VIH puede ser completamente normal. La tuberculosis diseminada puede ser extremadamente difícil de diagnosticar. En Côte d'Ivoire, por ejemplo, la afección se detectó en 44% de los pacientes con el síndrome de emaciación por el VIH en quienes se efectuó autopsia; el diagnóstico no se había realizado *ante mortem* (7). La bacteriemia por *Mycobacterium tuberculosis* puede no ser infrecuente y acompañarse de tos y radiografías de tórax anormales en menos de la mitad de los casos (8–10). La tuberculosis pericárdica no es rara y puede diagnosticarse presuntivamente por el característico aspecto baloniforme de la sombra cardíaca en la radiografía de tórax.

Diagnóstico de la tuberculosis infantil

Al igual que en los adultos, la tuberculosis pulmonar es la forma más común de tuberculosis en niños VIH-positivos. El diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños menores de 4 años ha sido siempre difícil y la infección por el VIH complica aún más este problema diagnóstico. En los niños tuberculosos VIH-positivos existe una incidencia de anergia cutánea alta y la mayoría de los casos se diagnostican según criterios clínicos y radiográficos inespecíficos. A menudo es difícil distinguir la neumopatía relacionada con el VIH de la tuberculosis pulmonar, por tal razón, la tuberculosis pulmonar infantil probablemente sea sobrediagnosticada en muchos lugares.

Implicaciones de las dificultades diagnósticas

La aparición del VIH ha dificultado el diagnóstico de la tuberculosis y, con frecuencia, probablemente se produzcan diagnósticos de tuberculosis falsa entre los pacientes afectados por otras enfermedades relacionadas con el VIH. Se ha hecho poco por resolver o incluso delinear este importante problema, pero los diagnósticos positivos falsos generalmente explican solo una pequeña cantidad de todas las formas de tuberculosis comunicadas y, por lo tanto, no invalidan los enormes aumentos observados en las notificaciones de tuberculosis en zonas endémicas del VIH. El pilar del diagnóstico sigue siendo la baciloscopía, que permite identificar a los pacientes contagiosos y frenar la transmisión.

Referencias bibliográficas

1. Ravignone MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
2. Elliott AM et al. Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: a cross-sectional study. *British Medical Journal*, 1990, 301:412–415.
3. Mukadi Y et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet*, 1993, 342:143–146.
4. Harries AD. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management. *Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 73:1–50.
5. Greenberg SD et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*, 1994, 193:115–119.
6. Richter C et al. Extrapulmonary tuberculosis – a simple diagnosis? *Tropical Geographical Medicine*, 1991, 43:375–378.
7. Lucas SB et al. Contribution of tuberculosis to slim disease in Africa. *British Medical Journal*, 1994, 308:1531–1533.
8. Shafer RW et al. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 140:1611–1613.
9. Archibald LK et al. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:290–296.
10. McDonald LC et al. Unrecognized *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries. *Lancet*, 1999, 354:1159–1163.

17. ¿Qué papel desempeña la intradermorreacción tuberculínica en el diagnóstico de la tuberculosis?

D. Menzies¹

La intradermorreacción tuberculínica parece atractiva porque involucra escasa tecnología, es barata y relativamente fácil de administrar y leer. Sin embargo, su interpretación sigue siendo materia de polémica y disensiones, algunas de las cuales surgen de los hallazgos ampliamente disímiles comunicados en diferentes estudios. Esta amplia diversidad en los resultados no refleja la variación en la sensibilidad o la precisión de la prueba. Más bien, las diferencias reflejan considerable variación en la prevalencia de positivos verdaderos y negativos verdaderos, así como en la incidencia de resultados positivos falsos y negativos falsos en diferentes poblaciones.

La intradermorreacción tuberculínica es, en la práctica, la única herramienta actualmente disponible para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Su utilidad depende de la situación clínica y de la población, así como de la existencia de recursos para manejar a los reactores a la tuberculina. La prueba tuberculínica es útil para identificar a individuos en alto riesgo de enfermarse, como aquellos con infección por el VIH o los contactos cercanos de pacientes tuberculosos contagiosos, que se beneficiarían con el tratamiento de la infección tuberculosa latente (véase “¿Qué papel desempeña el tratamiento de la infección tuberculosa latente en un programa de control de la tuberculosis?”, página 253).

No obstante, la prueba no es útil para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa y a menudo será engañosa debido a los resultados negativos falsos y positivos falsos. Al tiempo del diagnóstico, la prueba tuberculínica es falsamente negativa en entre el 10% y el 47% de los pacientes con enfermedad activa (1-4). La probabilidad de reacciones negativas falsas aumenta con

¹ Director, Clínica de la Tuberculosis, Instituto del Tórax de Montreal, Universidad McGill, Montreal, Canadá.

el grado de la enfermedad y la edad del individuo. Curiosamente, esta anergia tuberculínica parece ser temporaria; más del 95% de los pacientes a los que se les efectúa la prueba después de un mes o más de tratamiento presentarán una prueba positiva (5). Si existe coinfección por el VIH, un porcentaje mucho mayor de pacientes con enfermedad activa tendrá un resultado de la prueba negativo falso. Esto se relaciona con el grado de la inmunosupresión: una prueba tuberculínica negativa falsa se observará en 30% de los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 $>500/\mu\text{l}$, y se detectará en cerca de 100% de los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 $<200/\mu\text{l}$ (6, 7).

La prueba tuberculínica es una medida inespecífica de la sensibilización micobacteriana previa. Puede ser positiva en individuos que han sido previamente vacunados con la BCG —aunque, si la BCG se administra en la lactancia, una reacción de más de 10 mm es rara después de los 5 años (8)—. Entre las personas vacunadas a una edad mayor, por ejemplo, en la escuela primaria, de 15% a 25% permanecerán positivas por un período de 20 a 25 años (8–10). Una prueba positiva falsa también suele producirse por sensibilidad cruzada con antígenos micobacterianos no tuberculosos (11), que son muy comunes en climas tropicales y subtropicales (5, 12, 13).

La limitación más importante de la prueba tuberculínica para el diagnóstico de la tuberculosis es su incapacidad para distinguir la infección latente o quiescente de la asociada con la enfermedad activa. Si la prueba se emplea para investigar a pacientes con síntomas respiratorios, un resultado positivo aumenta solo marginalmente la probabilidad de que el paciente tenga tuberculosis. Esto se debe a que, incluso entre pacientes con una prueba positiva producto de una infección tuberculosa real, la amplia mayoría no presentará enfermedad tuberculosa activa al tiempo de la evaluación.

Desde el punto de vista del reconocimiento selectivo, la prueba tuberculínica es incluso menos útil para detectar la enfermedad. En ámbitos con prevalencia de tuberculosis alta, tales como los países en desarrollo, una prueba negativa puede ser engañososa.

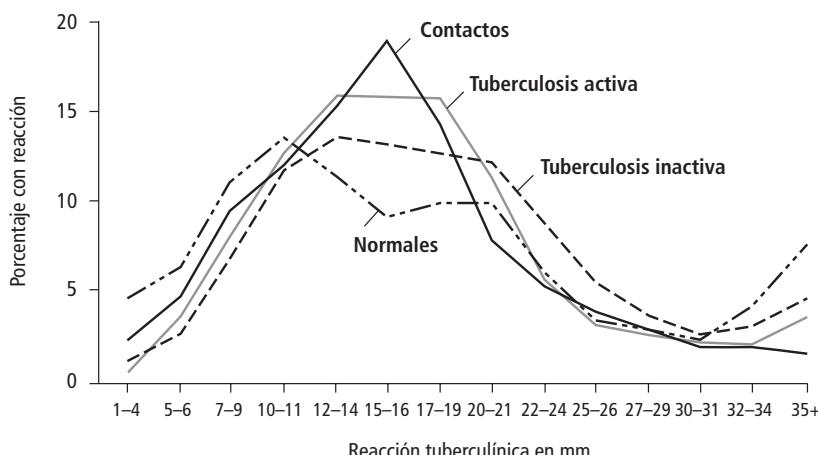
¿Permite la magnitud de la reacción distinguir entre la infección y la enfermedad?

Las grandes reacciones tuberculínicas son siempre muy impresionantes para los pacientes y los prestadores de atención médica por igual. Es un error común suponer que las reacciones tuberculínicas más grandes se corresponden con enfermedad activa. Como muestra la figura 10, esto no es así. Es cierto que la probabilidad de enfermedad variará según que el tamaño de la reacción sea mayor o menor de 5 mm. Sin embargo, superados los 5 mm, el tamaño de la reacción no permite distinguir en forma alguna entre la tuberculosis activa, la tuberculosis inactiva (radiografía de tórax anormal), la

Figura 10

Patrones de la reacción tuberculínica en pacientes con tuberculosis activa e inactiva, en contactos de casos activos y en individuos normales^a

Curvas suavizadas por promedio variable de tres puntos. Las reacciones tuberculínicas de 0 mm no se muestran.



^a Adaptada de la referencia 1.

infección reciente (contactos cercanos) o la infección remota. Por lo tanto, superado cierto umbral, el tamaño es irrelevante en la interpretación de la reacción tuberculínica (1).

Referencias bibliográficas

1. Al Zahrani K, Al Jhdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1419-1422.
2. Rooney JJ et al. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1976, 60:517-521.
3. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1971, 285:1506-1509.
4. Harrison BDW, Tugwell P, Fawcett IW. Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975, 1:421-424.
5. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bulletin of the World Health Organization*, 1955, 22:63-83.
6. Graham NM et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267:369-373.

7. Markowitz N et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIVseronegative persons. *Annals of Internal Medicine*, 1993, 119:185–193.
8. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette–Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 145:621–625.
9. Comstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. *American Review of Respiratory Disease*, 1971, 103:572–575.
10. Horwitz O, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, 1972, 47:49–58.
11. Palmer CE et al. Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity. *The Journal of Pediatrics*, 1959, 55:413–428.
12. Edwards LB et al. An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. *American Review of Respiratory Disease*, 1969, 99:1–132.
13. Paul RC et al. Multiple skin testing of Kenyan schoolchildren with a series of new tuberculins. *The Journal of Hygiene (London)*, 1975, 75:303–313.

18. ¿Cuál es el papel actual y potencial de las pruebas diagnósticas distintas de la baciloscopía y el cultivo?

D. Menzies¹

La baciloscopía de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) es un medio altamente específico y barato para identificar las fuentes infecciosas de diseminación de la tuberculosis. Sin embargo, tiene limitaciones porque demanda muchas horas de trabajo de laboratorio especializado. Si existe falta de entrenamiento, motivación, tiempo o supervisión de los técnicos de laboratorio, la realización de la baciloscopía en el contexto de un programa puede estar muy por debajo de sus posibilidades. En África, donde la carga de casos de tuberculosis en algunos países ha crecido entre dos y cuatro veces, no menos de uno de cada cuatro pacientes diagnosticados como casos de tuberculosis con baciloscopía negativa en realidad presentan baciloscopía positiva (1). Más aún, la baciloscopía para BAAR exige dos visitas del paciente al centro de salud y no identificará, incluso cuando se la efectúe adecuadamente, a los pacientes con pequeñas cantidades de bacilos en su esputo que son positivos solo por el cultivo (véase “¿Qué papel desempeña el cultivo micobacteriano en el diagnóstico y la definición de casos?”, página 39). Estos pacientes contribuyen poco al porcentaje de transmisión y mortalidad debida a la tuberculosis, pero su diagnóstico y atención puede absorber una proporción significativa del esfuerzo del personal clínico y de salud pública abocado al control de la tuberculosis. Por lo tanto, es conveniente contar con una prueba barata que sea más fácil de realizar que la baciloscopía y pueda identificar la tuberculosis con frotis negativo y extrapulmonar. No se consideran aquí las pruebas químicas empleadas para sugerir un diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (por ejemplo, la desaminasa de adenosina y el ácido tuberculosteárico).

¹ Director, Clínica de la Tuberculosis, Instituto del Tórax de Montreal, Universidad McGill, Montreal, Canadá.

Pruebas inmunológicas

La intradermorreacción tuberculínica

La intradermorreacción tuberculínica ha estado en uso clínico por más de 90 años (véase “¿Qué papel desempeña la intradermorreacción tuberculínica en el diagnóstico de la tuberculosis?”, página 94). Sin embargo, no permite distinguir entre la infección tuberculosa y la enfermedad, y algunos pacientes con enfermedad tuberculosa presentan al principio pruebas tuberculínicas negativas. Por lo tanto, la prueba tiene poca relevancia en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa en adultos.

Serología

El término “serología” alude aquí a la evaluación de la respuesta humoral (anticuerpos, por lo general, IgG) frente a *Mycobacterium tuberculosis* mediante pruebas en sangre. Roberto Koch introdujo la primera prueba serológica en 1898 y, sin embargo, después de más de una centuria de desarrollo, ninguna prueba serológica actualmente existente presenta sensibilidad y especificidad adecuadas. Es muy probable que esto se deba a que la respuesta inmunológica primaria a *M. tuberculosis* es celular, no humoral (2). Datos recientes sugieren que la respuesta humoral a *M. tuberculosis* es heterogénea (3, 4). En un estudio de 59 pacientes con tuberculosis activa, 52 (88%) presentaron respuesta de anticuerpos detectable frente a por lo menos uno de 10 antígenos micobacterianos, pero menos de 50% respondieron a algún antígeno (4).

Los primeros estudios serológicos emplearon extractos crudos como el material de la intradermorreacción tuberculínica y presentaban poca sensibilidad y especificidad (2). Las pruebas más recientes, que emplean antígenos altamente purificados, poseen mejor sensibilidad y especificidad (2). La principal ventaja de estas pruebas es que los resultados se obtienen dentro de una hora y, puesto que implican una tecnología simple, requieren escaso equipo y poco entrenamiento. En los últimos años, muchas empresas lanzaron al mercado pruebas serológicas (5); están listas para su empleo y son relativamente económicas (alrededor de US\$ 1 por prueba), lo que las torna atractivas en países con escasos recursos, donde pueden ser motivo de una intensa política comercial. No obstante, las principales desventajas siguen siendo su escasa sensibilidad y especificidad (5, 6). La sensibilidad es mayor en pacientes con enfermedad baciloscópicamente positiva (3, 7, 8), pero es mucho menor en niños (9), pacientes con enfermedad extrapulmonar (8, 10), individuos infectados por el VIH (11) y casos con baciloscopía negativa (8, 10), es decir, los pacientes en los que otra prueba rápida sería útil porque la baciloscopía no es sensible. La especificidad parece mejor en voluntarios

sanos de países no endémicos (3, 7). Es mucho más baja en las poblaciones de prueba adecuadas, tales como los contactos cercanos de casos activos, los pacientes en los que se sospecha tuberculosis activa y las poblaciones de zonas endémicas (6). Las pruebas serológicas no permiten distinguir en forma confiable entre la tuberculosis activa y la infección por *M. tuberculosis*. Actualmente (año 2003), por lo tanto, las pruebas serológicas no tienen cabida en el diagnóstico de la tuberculosis.

Ensayos sobre la inmunidad celular

En la década pasada, los adelantos en biología molecular han multiplicado el desarrollo de pruebas para calcular la inmunidad celular contra *M. tuberculosis*. Los linfocitos circulantes se extraen de muestras de sangre venosa y se exponen a antígenos purificados de *M. tuberculosis*; entre 6 y 24 horas después, se mide la producción de citocinas [mediadores inflamatorios, por lo general, interferón gamma (12)].

La principal ventaja teórica de esta técnica es que mide la respuesta inmunitaria primaria humana frente a la tuberculosis. Por otra parte, entre 20% y 47% de los pacientes con enfermedad diseminada pueden ser anérgicos al momento del diagnóstico (13–16). Este fenómeno es temporal —se resuelve después de un mes o más de tratamiento (17)— pero puede disminuir la sensibilidad y la utilidad de este tipo de prueba, especialmente en ámbitos con prevalencia alta. Una desventaja adicional es que esta es una prueba sumamente compleja, que en la actualidad se efectúa en unos pocos laboratorios de investigación técnicamente avanzados de los países industrializados. Antes de que este estudio pueda estar disponible para su empleo clínico, sería menester que se efectuaran estudios adicionales para simplificar y automatizar la técnica, seguidos de los ensayos de validación para calcular la sensibilidad, la especificidad y los valores diagnósticos.

Pruebas de amplificación

Las pruebas de amplificación, desarrolladas para diversos microorganismos incluido *M. tuberculosis*, constituyen otra aplicación de la investigación en biología molecular a la práctica clínica. Sondas de ácidos nucleicos altamente específicos (cebadores) reconocen y se ligan a segmentos específicos del ADN blanco. El ADN del microorganismo y el iniciador se multiplican durante muchos ciclos, de modo que el ADN es copiado una y otra vez —o es “amplificado”—. Una vez que se ha completado la multiplicación, se agrega una sonda de ADN que solo se une con el ADN amplificado del microorganismo, lo que produce una reacción colorimétrica que puede ser medida (18).

Las principales ventajas de esta técnica son que: los resultados pueden estar listos en varias horas —si bien algunas pruebas de amplificación llevan varios días (19)—; la especificidad puede ser de 98% a 100% (20); la sensibilidad de estas pruebas es mayor de 95% en los casos de baciloscopía de esputo positiva, pero es de solo entre 50% y 60% en especímenes con baciloscopía negativa y cultivo positivo (21–23). Las pruebas de amplificación desarrolladas recientemente pueden tener mejor sensibilidad en especímenes con baciloscopía negativa, conservando su alto grado de especificidad (19, 20, 24).

Las principales desventajas son el costo, la complejidad y la baja especificidad (gran porcentaje de positivos falsos) en condiciones de campo (25, 26). Las pruebas “caseras” pueden ser más baratas pero insumen más tiempo, son más difíciles de realizar (19) y requieren técnicos más altamente entrenados. Se cuenta asimismo con sistemas sumamente automatizados, pero los costos del capital inicial y el costo (recurrente) por prueba son altos, de más de US\$ 15 por prueba. Los elevados costos y la complejidad hacen que en la actualidad el empleo de estas pruebas resulte inapropiado en ámbitos con alta prevalencia y escasos recursos. Sin embargo, una prueba que cuesta tanto como US\$ 6 puede ser eficaz desde el punto de vista de los costos en tales ámbitos porque los pacientes con enfermedad activa se detectan antes y se evita tratar a aquellos en los que, clínicamente, se sospechó la tuberculosis activa pero que en realidad no la padecen. La expectativa generada por las pruebas de amplificación a menudo se ha visto limitada por una proporción alta de resultados positivos falsos obtenidos en el contexto de un programa. La falta de sensibilidad para los pacientes con esputo negativo y la incapacidad para cuantificar las micobacterias y distinguir los bacilos viables de los que no lo son, también limitan los beneficios adicionales de esta prueba, más allá de la información provista por la baciloscopía.

Resumen

La baciloscopía es barata y altamente específica, pero demanda muchas horas de trabajo especializado y no detecta a los pacientes con esputo negativo y tuberculosis extrapulmonar. Las pruebas inmunodiagnósticas más nuevas son el objetivo principal de una investigación activa, pues prometen un diagnóstico rápido y preciso con equipo, materiales y personal adecuados para un ámbito de escasos recursos. Actualmente, sin embargo, no existe una prueba serológica que pueda recomendarse para el uso clínico de rutina y las pruebas que se basan en la respuesta inmunológica celular contra los antígenos de *M. tuberculosis* solo son aplicables en ámbitos de investigación. Las pruebas de amplificación son prometedoras porque poseen adecuada sensibilidad y una posible buena especificidad; además, se pueden aplicar directamente a especímenes clínicos, como el esputo. En la actualidad, el alto

costo del equipo y los materiales y la baja especificidad en condiciones de campo las torna inadecuadas para ámbitos con escasos recursos. Ninguna de estas pruebas nuevas permite cuantificar *M. tuberculosis* en el esputo. Por lo tanto, aun cuando apareciera un método nuevo, simple y barato, la baciloscopía podría todavía seguir siendo necesaria para identificar y monitorear a los pacientes más contagiosos y gravemente enfermos.

Referencias bibliográficas

1. Hawken MP et al. Under-diagnosis of smear-positive pulmonary tuberculosis in Nairobi, Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:360–363.
2. Daniel TM, Debanne SM. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *American Review of Respiratory Disease*, 1987, 135:1137–1151.
3. Verbon A et al. Evaluation of different tests for the serodiagnosis of tuberculosis and the use of likelihood ratios in serology. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 148: 378–384.
4. Lysashchenko K et al. Heterogeneous antibody responses in tuberculosis. *Infection and Immunity*, 1998, 66:3936–3940.
5. Pottumarthy S, Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38:2227–2231.
6. Somi GR et al. Evaluation of the MycoDot test in patients with suspected tuberculosis in a field setting in Tanzania. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:231–238.
7. Amicosante M et al. Sensitivity and specificity of a multi-antigen ELISA test for the serological diagnosis of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:736–740.
8. Zhou AT et al. Detection of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients with the 38-kilodalton antigen from *Mycobacterium tuberculosis* in a rapid membrane-based assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1996, 3:337–341.
9. Swaminathan S et al. Serodiagnosis of tuberculosis in children using two ELISA kits. *Indian Journal of Pediatrics*, 1999, 66:837–842.
10. Al Zahrani K et al. Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1323–1329.
11. Daniel TM et al. Reduced sensitivity of tuberculosis serodiagnosis in patients with AIDS in Uganda. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75:33–37.
12. Mazurek GH et al. Comparison of whole blood interferon gamma assay with tuberculin testing for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 286:1740–1747.
13. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1971, 285:1506–1509.
14. Al Zahrani K, Al Jandali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1419–1422.
15. Harrison BDW, Tugwell P, Fawcett IW. Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1975:421–424.

16. Rooney JJ et al. Further observations on tuberculin reactions in active tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1976, 60:517–521.
17. WHO Tuberculosis Research Office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. *Bulletin of the World Health Organization*, 1955, 22:63–83.
18. Eisenach KD et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum samples using a polymerase chain reaction. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144: 1160–1163.
19. Kambashi B et al. Utility of nucleic acid amplification techniques for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in sub-Saharan Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 5:364–369.
20. Catanzaro A et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. Results of a multicenter prospective trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:639–645.
21. Clarridge JE et al. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a routine mycobacteriology laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, 1993, 31:2049–2056.
22. Abe C et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens by polymerase chain reaction and the gen-probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *Journal of Clinical Microbiology*, 1993, 31:3270–3274.
23. Wobester WR et al. Evaluation of Roche Amplicor PCR Assay for *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1996, 34:134–139.
24. Bradley SP, Reed SL, Catanzaro A. Clinical efficacy of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 153:1606–1610.
25. Burkhardt HJ. Standardization and quality control of PCR analyses. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2000, 38:87–91.
26. Doucet-Populaire F et al. A blind study of the polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA. Azay Mycobacteria Study Group. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:358–362.
27. Roos BR et al. Cost-effectiveness of the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 2:235–241.

19. ¿Cómo pueden colaborar los sectores público y privado para detectar, tratar y monitorear los casos de tuberculosis?

T. Frieden¹

La asunción de responsabilidades por la gestión es un principio fundamental en el control de la tuberculosis. La responsabilidad es un principio fundamental del control de la tuberculosis. En cada zona geográfica, un individuo (el funcionario de control de la tuberculosis distrital o municipal) es responsable por la detección rápida, el tratamiento eficaz y el monitoreo sistemático de los casos de tuberculosis. Las prácticas terapéuticas deficientes en cualquier parte del sector salud aumentarán el riesgo de farmacorresistencia, diseminación de la tuberculosis y muerte. El funcionario dedicado al control de la tuberculosis debe por lo tanto responsabilizarse por *cada* paciente en la jurisdicción y no solo por los comprendidos en el sistema público de salud.

En muchos países, las instituciones de atención pública de la salud brindan una proporción menguante de los servicios de asistencia sanitaria (1). Otros proveedores son las organizaciones de caridad y los servicios de asistencia sanitaria para empleados gubernamentales, trabajadores asegurados, presidiarios y personal de las fuerzas armadas y sus familias. En muchos países, una proporción significativa de los pacientes con tuberculosis consultan primero a proveedores privados de atención de la salud (2). Estos proveedores incluyen a médicos matriculados y no matriculados, y, en muchos países, a farmacéuticos entrenados y no entrenados que venden los fármacos antituberculosos sin receta. El empleo por parte de los pacientes de estos proveedores puede reflejar su insatisfacción con los servicios ofrecidos por el sistema público de atención de la salud. Desafortunadamente, la atención que brindan los proveedores privados a menudo produce demoras diagnósticas,

¹ Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

tratamiento incompleto o no normalizado, farmacorresistencia, diseminación de la infección y gastos innecesarios para el paciente.

No existe un medio perfecto para lograr la coordinación entre los sectores público y privado en todos los países. Los programas eficaces emplean varios, o todos, los enfoques delineados más abajo, pero, independientemente del enfoque, la existencia de servicios gubernamentales eficaces es un requisito para el éxito.

Competencia

En cierta medida, la competencia es un factor en casi todos los programas de control de la tuberculosis: “La quimioterapia ambulatoria bien organizada, especialmente si es gratuita, atraerá casos sintomáticos de todos los rincones” (3). Este enfoque puede ser eficaz si los servicios gubernamentales son gratuitos, convenientes, de fácil utilización y acceso, y confiables en cuanto a la curación, y si se los reconoce ampliamente como tales.

Exclusión

Otro enfoque consiste en excluir al sector privado. Todos los países desarrollados y algunos en desarrollo prohíben la venta sin receta de los fármacos antituberculosos, y en algunos países estos fármacos únicamente pueden conseguirse a través del sector público. Solo unos pocos países, sin embargo, controlan los medicamentos que prescriben los médicos. Los programas de control de la tuberculosis deben tratar de evitar las ventas sin receta de fármacos antituberculosos, pero cualquier forma más ambiciosa de exclusión requiere la aceptación política, cultural y social, así como servicios de control de la tuberculosis confiables dentro del sector público. Estas condiciones se dan en relativamente pocos lugares.

Contratación

El sector público puede contratar servicios de control de la tuberculosis con grupos privados. El gobierno no tiene que brindar toda la asistencia; los servicios clínicos pueden ser delegados en otros proveedores de servicios de salud. Sin embargo, el gobierno conserva la responsabilidad de garantizar que los pacientes dispongan efectivamente de servicios clínicos eficaces. Para que la contratación sea exitosa es esencial que se expliciten las expectativas y se definan claramente los papeles de las partes.

Compromiso

Algunos programas comprometen activamente al sector privado en la atención de la tuberculosis. En muchos países, los programas de salud pública y

los grupos profesionales, tales como las sociedades nacionales del tórax, colaboran para establecer normas de atención aplicables a los sectores público y privado, y para revisar los programas de las facultades de medicina de modo que reflejen estas normas consensuadas. El programa de control de la tuberculosis de la ciudad de Nueva York ilustra este enfoque. En esa ciudad, todos los médicos, incluso los que se están capacitando, reciben guías de referencia compactas sobre el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis, con información sobre dónde y cómo derivar a los pacientes tuberculosos. Las normas de atención para el diagnóstico y el tratamiento también se difunden ampliamente a través de simposios, conferencias, sesiones clínicas y circulares. Los servicios de laboratorio de alta calidad se brindan a pacientes privados en forma gratuita; los laboratorios privados y los hospitales transportan los especímenes al laboratorio del Departamento de Salud para su verificación. El Departamento de Salud alienta decididamente la derivación de los pacientes a sus consultorios de neumopatías e insta a los médicos a no iniciar la quimioterapia salvo que puedan garantizar su realización completa. El Departamento también brinda observación del tratamiento mediante trabajadores públicos de la salud como un servicio a los pacientes de médicos privados, siempre y cuando estos últimos prescriban regímenes normalizados de tratamiento. Más aún, el Departamento proporciona medicamentos gratuitos a los pacientes de médicos privados, siempre que esos fármacos se administren en regímenes normalizados y bajo observación directa. Una línea telefónica para emergencias permite a los médicos realizar consultas clínicas y brinda también información específica de los pacientes.

A menudo existe una larga tradición de mutuo recelo entre el personal asistencial de la facultad de medicina y el sistema público de salud. Este antagonismo solo puede ser superado mediante esfuerzos duraderos, concetrados y técnicamente sólidos.

Comunicación

La comunicación, o notificación, ha sido crítica para el control efectivo de la tuberculosis en muchas zonas (4). Los organismos públicos de salud que ejercen una vigilancia activa de los laboratorios, preferentemente con la autoridad para revocar las licencias de estos por desempeño deficiente o falla en la notificación de casos, pueden aumentar en grado sumo la comunicación de casos de tuberculosis con baciloscopía positiva (y con cultivo positivo). Se pueden incorporar a un registro los nombres de los pacientes confirmados bacteriológicamente y monitorear su tratamiento. Es posible por tanto evaluar el resultado en cada paciente con tuberculosis confirmada bacteriológicamente de cada institución en la zona de notificación. El enfoque

adoptado debe ser de apoyo y cooperación, y el proceso debe entorpecer lo menos posible la gestión del laboratorio. Los laboratorios pueden recibir actualizaciones periódicas sobre la tuberculosis y sobre los adelantos recientes en ese campo. Los directores de los laboratorios pueden participar en discusiones sobre cómo mejorar la coordinación, posiblemente a través de un grupo asesor que represente a los directores de los principales laboratorios. Este enfoque puede aumentar mucho las tasas de detección, especialmente cuando se lo asocia con esfuerzos para instruir a los médicos sobre la importancia de la baciloscopia en el diagnóstico y con la calidad del laboratorio asegurada. También centra la atención de la salud pública en los casos bacteriológicamente positivos, que explican la mayor parte de la transmisión y la mortalidad por tuberculosis. El sistema facilita enormemente la vigilancia, pues existen muchos menos laboratorios que médicos individuales.

Como mínimo, los programas de salud pública deben mantener una lista de todos los grandes proveedores de atención y deben intentar involucrarlos en el diagnóstico, el tratamiento y el monitoreo normalizados de la tuberculosis. Los programas de control de la tuberculosis que se apoyan en el sector público han sido altamente exitosos (5-9). A medida que aumenta el grado de eficacia del gobierno, se pueden monitorear mejor las instalaciones privadas, normalizar la atención y asegurar la notificación. Siempre que los proveedores privados acepten las políticas de atención y notificación, los organismos públicos pueden apoyarlos provechosamente. Así, el papel del sector público no solo debe ser el de brindar atención sino también el de asegurar la atención de alta calidad en todos los sectores, es decir, ser responsable por todos, o casi todos, los pacientes en cada zona geográfica.

Referencias bibliográficas

1. *Informe sobre la salud en el mundo 2000. Mejorar el desempeño de los sistemas de salud.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000.
2. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions, and emerging policy framework.* Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.285).
3. Styblo K. *Epidemiology of tuberculosis. Vol. 24.* The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1984.
4. Frieden TR, Lerner BH, Rutherford BR. Lessons from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. *Lancet*, 2000, 355:1088-1092.
5. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. China Tuberculosis Control Collaboration. *Lancet*, 1996, 347:358-362.
6. Khatri GR, Frieden TR. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193-200.
7. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962-97. *Thorax*, 2000, 55:39-45.

8. Suárez P et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473–478.
9. Tanzania Tuberculin Survey Collaboration. Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983–98. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:103–112.

Tratamiento

20. ¿Cuáles fueron los hitos principales en el desarrollo de la quimioterapia antituberculosa?

*K. Toman*¹

1. El descubrimiento, en 1940, del efecto bacteriostático de las sulfonamidas en cobayos infectados con bacilos tuberculosos. Por primera vez, se comprobó que un agente quimioterapéutico —un derivado de la dapsona, conocido como promina (glucosulfona sódica)— podía detener el progreso de la tuberculosis, hasta ese momento letal, en los cobayos (1). Sin embargo, el efecto sobre los seres humanos de la dapsona y otros derivados de la sulfona fue decepcionante. Pero se descubrió que estos compuestos eran eficaces para tratar la lepra y la dapsona es aún un fármaco antileproso básico (2).
2. En 1944, la estreptomicina, un antibiótico recién aislado por Waksman en un microorganismo del suelo, *Streptomyces griseus*, demostró poseer un notable efecto quimioterapéutico sobre la tuberculosis experimental de los cobayos. Poco después se empleó por primera vez en pacientes humanos (3, 4) (véase “¿Cuál es el efecto terapéutico y cuál la toxicidad de los medicamentos antituberculosos?”, página 124).
3. En 1949 se descubrió que el ácido paraaminosalicílico (PAS) evita la farmacorresistencia si se administra junto con la estreptomicina. Desde entonces, se ha considerado esencial para la quimioterapia adecuada de la tuberculosis suministrar dos o más fármacos combinados.
4. El descubrimiento, en 1952, de la acción antituberculosa de la isoniazida, un compuesto químico sintetizado 40 años antes. Desde entonces, la isoniazida ha sido un componente importante de todos los regímenes primarios medicamentosos, porque es muy eficaz, relativamente poco tóxica y barata.
5. Los resultados sorprendentes, en 1956, de ensayos realizados en Madrás (actualmente, Chennai), que demostraron que el tratamiento domicilia-

¹ Fallecido.

rio ambulatorio era muy eficaz y no aumentaba el riesgo de infección para los contactos familiares del paciente (véase “¿Cuáles fueron los hallazgos principales del estudio de Madrás, que comparó el tratamiento hospitalario con el domiciliario?”, página 198). Estos hallazgos determinaron un alejamiento tajante del tradicional tratamiento nosocomial y abrieron nuevas perspectivas para los programas terapéuticos nacionales de los países en desarrollo.

6. El hallazgo sistemático de que una proporción sustancial de los pacientes no toman la medicación como les ha sido prescripta, incluso cuando se los ha instruido ampliamente (5, 6). Este dato, sumado al riesgo de la aparición y diseminación de la tuberculosis farmacorresistente, condujo finalmente a reconocer que la observación directa del tratamiento antituberculoso constituye la norma de atención (7-9).
7. La comprobación, en 1964, de que los regímenes de tratamiento intermitentes pueden ser tan eficaces como los diarios y ofrecen la ventaja de que la medicación puede ser totalmente vigilada (véase “¿Qué es la quimioterapia intermitente y cuál es el fundamento científico de la intermitencia?”, página 149, y “¿Cuáles son las ventajas de la observación directa del tratamiento?”, página 209).
8. El descubrimiento hacia fines de la década de 1960 de la rifampicina como, quizás, la medicación antituberculosa más eficaz (10). La rifampicina es un antibiótico de amplio espectro utilizado fundamentalmente para tratar la tuberculosis. Su empleo condujo al surgimiento de los modernos y eficaces regímenes de corta duración.
9. La extraordinaria tarea desarrollada por el Consejo Británico de Investigación Médica y sus asociados alrededor del mundo condujo al desarrollo de los regímenes quimioterápicos breves normalizados (11, 12). Los estudios establecieron una serie de puntos clave que suministraron el marco para el desarrollo del tratamiento moderno. Estos puntos son los siguientes:
 - Los regímenes de seis y ocho meses de duración son extremadamente eficaces para alcanzar una tasa de curación alta con una baja tasa de recaídas.
 - Los regímenes con rifampicina posibilitan el tratamiento breve eficaz incluso de pacientes con enfermedad cavitaria baciloscópicamente positiva.
 - Los regímenes de seis y ocho meses requieren tanto rifampicina cuantos pirazinamida, pero esta última solo es necesaria en la fase inicial del tratamiento (13).
 - Las recaídas con el tratamiento breve suelen producirse dentro del primer año y las que ocurren después del tratamiento con varios fármacos

son habitualmente causadas por microorganismos que conservan su sensibilidad original.

- Se pueden administrar varios fármacos con toxicidad mínima.
10. Estudios efectuados en la década de 1980 que evaluaron los regímenes con una duración del tratamiento de menos de seis meses demostraron tasas altas de recaída (11%–40%) en pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente positiva (14).
 11. Los regímenes normalizados y simplificados que emplean el tratamiento de seis meses totalmente intermitente y bajo observación directa (15, 16) demostraron ser eficaces en forma masiva.

Referencias bibliográficas

1. Barry VC. Development of the chemotherapeutic agent for tuberculosis. En: Barry VC, ed. *Chemotherapy of tuberculosis*. London, Butterworths, 1964.
2. Comité de Expertos de la OMS en Lepra. Quinto informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1977 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 607).
3. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Proceedings of the Society of Experimental and Biological Medicine*, 1944, 55:66–69.
4. Hinshaw HC, Feldman WH. Streptomycin in the treatment of clinical tuberculosis; a preliminary report. *Proceedings of the Staff Meeting of Mayo Clinic*, 1945, 20:313–318.
5. Fox W. The problem of self-administration of drugs with particular reference to pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1958, 39:269–274.
6. Fox W. Self-administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1961, 31:307–331.
7. Sbarbaro JA. The patient-physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy*, 1990, 64:326–332.
8. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis – we can't afford not to try it. *New England Journal of Medicine*, 1993, 338:576–578.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1993, 42:1–8.
10. Sense P. History of the development of rifampicin. *Respiratory and Infectious Disease*, 1983, 5:402–406.
11. East African/British Medical Research Council. Controlled clinical treatment of short-course (6 months) regime of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. *Lancet*, 1974, 2:237–248.
12. 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. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S231–S279.
13. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide: results at 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:700–706.

14. East African and British Medical Research Councils. Controlled trials of 5 short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. *Lancet*, 1978, 2:334–338.
15. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112 842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
16. Khatri GR, Frieden TR. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.

21. ¿Cómo opera la quimioterapia antituberculosa?

K. Toman¹

Antes del descubrimiento de los fármacos antituberculosos, el tratamiento de la tuberculosis se limitaba a tratar de reforzar la resistencia del paciente a la enfermedad. Esto consistía en modificar factores generales y locales del huésped por medio de medidas tradicionales tales como evitar los esfuerzos físicos y mentales, el descanso en cama prolongado, una dieta completa, el neumotórax artificial y la toracoplastia.

Actualmente, los factores del huésped (véase “¿Qué papel desempeñan los factores del huésped en la patogenia, la prevención y el tratamiento de la tuberculosis?”, página 119) se consideran menos pertinentes para la curación y la acción de los fármacos sobre los bacilos tuberculosos ha adquirido una importancia abrumadora. En otras palabras, el tratamiento es estrictamente antimicrobiano.

El objetivo del tratamiento de la tuberculosis es asegurar la curación sin recaídas al par que se previene la aparición de la farmacorresistencia. El efecto de la quimioterapia debe por lo tanto ser juzgado no por la curación anatómica de las lesiones sino por su esterilización, o al menos por la desaparición de los bacilos del esputo. *Mycobacterium tuberculosis* es un microorganismo aeróbico de crecimiento lento que puede permanecer inactivo por períodos prolongados. Consecuentemente, la quimioterapia prolongada con múltiples fármacos es necesaria para asegurar una curación libre de recaídas y prevenir la aparición de resistencia. El efecto del tratamiento lo determinan principalmente factores bacteriológicos, ambientales (anatómicos y bioquímicos) y farmacológicos.

Factores bacteriológicos

El factor numérico

La cantidad de bacilos tuberculosos varía ampliamente con el tipo de lesión. Segundo datos provenientes de especímenes pulmonares resecados de pacientes

¹ Fallecido.

sin tratamiento (1), el número de bacilos en una cavidad de mediano tamaño que se comunica con un bronquio es de alrededor de 10^8 (100 millones), mientras que, en una lesión nodular encapsulada del mismo tamaño sin comunicación bronquial, el número puede ser tan bajo como 10^2 (100). (Las cantidades son asimismo más bien bajas en las lesiones extrapulmonares cutáneas, linfoganglionares, meníngicas y óseas.) Cuanto mayor es la población bacteriana, más alta es la probabilidad de que existan cepas mutantes resistentes, incluso antes de iniciar la quimioterapia (véase “¿Cómo se desarrolla la farmacorresistencia?”, página 221 y “¿Cuántos bacilos tuberculosos resistentes pueden hallarse en el esputo de pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso?”, página 231). Esta circunstancia debe tenerse presente al seleccionar un tratamiento.

El factor metabólico

Los fármacos matan los microorganismos que metabolizan activamente y se multiplican en forma continua, pero en cada población bacteriana existen bacilos con una tasa metabólica muy baja. Algunos resultan inhibidos debido a un pH bajo; otros están inactivos la mayor parte del tiempo y crecen —si lo hacen— solo durante breves períodos. La mayor parte de los fármacos no afectan a estos microorganismos; únicamente la rifampicina o la pirazinamida pueden atacarlos eficazmente en ciertas condiciones. Sobreviven incluso ante fármacos tan potentes como la isoniazida y la estreptomicina y no obstante su sensibilidad a esos compuestos. Estos microorganismos son también llamados “persistentes”. Este fenómeno explica en cierto grado por qué no todos los bacilos son eliminados durante la quimioterapia y por qué se siguen expectorando bacilos farmacosensibles algún tiempo después. La recaída con microorganismos farmacosensibles después de finalizado el tratamiento o la reactivación endógena pueden deberse a bacilos que han persistido durante largo tiempo en forma inactiva (latente) en lesiones residuales.

Factores ambientales

El factor anatómico

En ocasiones, el tipo de tejido que alberga los bacilos tuberculosos afecta a la acción de los fármacos porque no todos los compuestos pueden penetrar en todos los tejidos y células o atravesar las membranas biológicas, incluida la barrera hematoencefálica normal. La isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida cruzan rápidamente las membranas biológicas, mientras que la estreptomicina no logra entrar en muchas células y es mucho menos eficaz contra los bacilos intracelulares que contra los extracelulares (2, 3). En los

seres humanos, los bacilos —particularmente los de las lesiones cavitarias— son mayormente extracelulares (4).

Factores bioquímicos

El pH ambiente y la presión parcial de oxígeno (pO_2) son factores biológicos importantes que influyen el efecto antimicrobiano de un fármaco. A un pH neutro, como el de las paredes de una cavidad, todos los compuestos antituberculosos bactericidas son altamente eficaces; la estreptomicina, sin embargo, es más activa en un ambiente ligeramente alcalino (extracelular), mientras que la pirazinamida actúa mayormente en un medio ácido, como el intracelular. Poco se sabe sobre los factores que producen la inactividad (latencia) bacilar, pero se sugiere que los microorganismos latentes sobreviven dentro de las células o en áreas necróticas de lesiones viejas encapsuladas sin comunicación bronquial. Allí, el pH es generalmente ácido y la pO_2 baja. Que la pO_2 es un factor importante queda demostrado por el pequeño número de bacilos hallado en las lesiones extrapulmonares cerradas.

Factores farmacológicos

Dosificación

Los fármacos deben suministrarse en dosis lo suficientemente grandes para producir una concentración inhibitoria en los sitios donde se hallan los bacilos, pero no es necesario conservarla en valores constantes. De hecho, estudios sobre el papel de las dosis y las concentraciones séricas de isoniazida (4) demostraron que lo importante para la respuesta al fármaco era la concentración máxima. Así, 400 mg de isoniazida administrados una vez al día fueron terapéuticamente superiores a la misma dosis dividida en dos y administrada cada 12 horas (4).

Combinaciones medicamentosas

Los regímenes deben contener una combinación de tres o más compuestos, especialmente en la fase inicial del tratamiento (véase “¿Cuál es la finalidad de una etapa inicial intensiva en la quimioterapia en dos etapas?”, página 138). En pacientes cuyas lesiones contienen gran cantidad de bacilos, el régimen debe incluir por lo menos dos fármacos a los que los bacilos sean sensibles, de lo contrario, la consecuencia probable es el fracaso del tratamiento por la aparición de farmacorresistencia (véase “¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios?”, página 211). En los primeros tiempos de la quimioterapia se administraba un fármaco a los pacientes; si eso fallaba, se agregaban sucesivamente otros

compuestos o se los reemplazaba, uno por vez, lo que a la larga generaba casos crónicos con microorganismos resistentes a todos los compuestos indicados. Así, el tratamiento de la tuberculosis nunca debe intentarse con un solo fármaco, ni tampoco debe agregarse un único compuesto a un régimen que ha fracasado.

El factor del “período de inactividad”

Los experimentos in vitro han demostrado que, cuando los bacilos tuberculosos son expuestos a un fármaco por poco tiempo (de 6 a 24 horas) y, después de la remoción cuidadosa del compuesto, son transferidos a un medio sin el medicamento, los bacilos sobrevivientes comienzan a crecer nuevamente después de un intervalo de varios días. Este intervalo se denomina el “período de inactividad” y varía con el tipo y la concentración del compuesto y con el tiempo de exposición. (Respecto del período de inactividad después de la exposición intermitente a varios compuestos, véase “¿Qué es la quimioterapia intermitente y cuál es el fundamento científico de la intermitencia?”, página 149). Se ha probado la capacidad de todos los compuestos antituberculosos para producir un período de inactividad, con la finalidad de determinar si son aptos para regímenes intermitentes. Sin embargo, ciertos fármacos son incapaces de generar ese fenómeno y los bacilos comienzan a crecer inmediatamente después de removido el compuesto. Tales medicamentos parecen tener exclusivamente un efecto bacteriostático y no son aptos para su empleo en forma intermitente.

Referencias bibliográficas

1. Canetti G. *The tubercle bacillus in pulmonary lesion of man; histobacteriology and its bearing on the therapy of pulmonary tuberculosis*. New York, Springer, 1955.
2. Furesz S et al. Rifampicin: a new rifamycin. 3. Absorption, distribution, and elimination in man. *Arzneimittelforschung*, 1967, 17:534-537.
3. Mitchison DA. Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:322-331.
4. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535-585.

22. ¿Qué papel desempeñan los factores del huésped en la patogenia, la prevención y el tratamiento de la tuberculosis?

M. Iademarco¹ y M. Reichler²

Existe una interrelación constante y duradera, entre el ambiente, el estado de salud y la genética. Respecto de la tuberculosis, los factores del huésped importantes en este proceso dinámico son: la edad, el estado nutricional, el estrés físico y emocional, la enfermedad intercurrente, el ambiente social, el acceso a la atención de la salud y, posiblemente, el genotipo del huésped (incluido el sexo).

En la era prequimioterápica, el tratamiento de la tuberculosis se orientaba necesariamente a reforzar las defensas del huésped (1, 2). Se pensaba que las dietas especiales y el descanso mejoraban la respuesta inmunitaria del paciente. Mediante el descanso en cama estricto y el empleo de técnicas de colapso, como el neumotórax artificial, el neumoperitoneo, la toracoplastia y el plombaje, los clínicos intentaban restringir la progresión de la enfermedad y promover la salud. Con el advenimiento de la quimioterapia, estos métodos han pasado en su mayor parte a la historia. Además, muchos adelantos científicos han ampliado nuestra comprensión de los principios biológicos que gobiernan la respuesta inmunitaria humana a la tuberculosis.

El estado de salud de un individuo puede ser el factor determinante del riesgo de progresión de la enfermedad tuberculosa más importante. El cuadro 25 muestra la incidencia de la enfermedad en personas con una intradermorreacción tuberculínica positiva seguidas prospectivamente. El cuadro 26 expone el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad entre personas con

¹ Director Asociado para la Ciencia, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del VIH, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

² Funcionaria Médica, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del VIH, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

*Cuadro 25****Incidencia de enfermedad tuberculosa en personas con intradermorreacción tuberculínica positiva, según diversos factores de riesgo^a***

Factor de riesgo	Casos de tuberculosis/1000 personas-años
Infección tuberculosa reciente	
infección <1 año pasado	12,9
infección 1–7 años pasados	1,6
Infección tuberculosa >2 años pasados	0,7
Infección por VIH	35,0–162
Usuario de drogas inyectables	
VIH-seropositivo	76,0
VIH-seronegativo o desconocido	10,0
Silicosis	68
Hallazgos radiográficos compatibles con tuberculosis antigua	2,0–13,6
Desviación del estándar ponderal	
bajo peso de 15% o más	2,6
bajo peso de 10%–14%	2,0
bajo peso de 5%–9%	2,2
dentro del 5% del estándar	1,1
sobre peso de 5% o más	0,7

^a Fuente: referencia 8, reproducido con autorización.

*Cuadro 26****Riesgo relativo^a de desarrollar tuberculosis activa, según diversas circunstancias clínicas^b***

Circunstancia médica	Riesgo relativo
Trasplante de órganos sólidos:	
renal	37
Silicosis	30
Derivación yeyunoileal	27–63
Trasplante de órganos sólidos:	
cardíaco	20–74
Cáncer de cabeza o cuello	16
Insuficiencia renal crónica/hemodiálisis	10,0–25,3
Gastrectomía	2–5
Diabetes mellitus	2,0–4,1

^a Relativo a la población testigo; independiente de la exposición conocida a la tuberculosis y del estado de la intradermorreacción tuberculínica.

^b Fuente: referencia 8, reproducido con autorización.

afecciones clínicas seleccionadas. Los varones adultos corren un riesgo mayor de desarrollar la tuberculosis, lo que puede reflejar una combinación de causas biológicas y sociales (3). El estrés y la nutrición también pueden influir de manera significativa sobre el curso de la enfermedad (4, 5).

Las propiedades físicas y químicas del árbol respiratorio superior e inferior constituyen la primera línea de defensa contra las micobacterias inhaladas. Si aquellas fracasan y las micobacterias alcanzan los alvéolos, los macrófagos son la siguiente línea de defensa. Si los macrófagos no logran matar a las micobacterias, los bacilos se multiplican dentro de las células. La infección resultante puede determinar la diseminación de microorganismos viables por el torrente sanguíneo, lo cual genera el reclutamiento de linfocitos, la presentación reiterada de antígenos, la elaboración de linfocinas y la siguiente formación del tubérculo. En la tuberculosis se observa una respuesta de anticuerpos (6), pero la respuesta mediada por linfocitos T es probablemente el principal factor determinante inmunológico de la capacidad que el paciente tiene para resistir la progresión de la infección a la enfermedad tuberculosa (7).

Dos procesos inmunológicos adquiridos actúan para contener la infección tuberculosa. Al principio, los macrófagos que han sido activados por las linfocinas matan a los microorganismos intracelulares. En segundo término, las células T citolíticas destruyen a los macrófagos infectados con *Mycobacterium tuberculosis*. Este último mecanismo es una reacción del tipo de hipersensibilidad retardada que también es responsable de la respuesta del huésped a la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado de *M. tuberculosis* en una persona infectada. El equilibrio entre el crecimiento bacteriano y la respuesta del huésped en el tiempo determina si la infección progresará a la enfermedad clínica (9).

La infección por el VIH ha puesto de relieve el papel crítico que desempeñan las defensas del huésped para prevenir la progresión de la infección a la enfermedad tuberculosa. La susceptibilidad de las personas infectadas por el VIH a la tuberculosis y la presentación clínica de la enfermedad dependen estrechamente de su estado inmunológico. Tempranamente en el curso de la infección por el VIH, los pacientes tienden a la formación de cavidades y a presentar baciloscopía positiva, en gran parte relacionada con el esfuerzo de su propio sistema inmunológico para contener la infección, lo que genera destrucción del parénquima pulmonar y concentración de gran número de bacilos en las cavidades que se forman. A medida que progresará la infección por el VIH y las células CD4 están disminuidas, la respuesta inmunitaria del huésped se torna menos eficaz, la cavitación y por lo tanto la positividad de la baciloscopía son menos comunes y son más frecuentes las formas diseminadas de la tuberculosis. La infección por el VIH aumenta el riesgo y el ritmo de progresión de la infección a la enfermedad tuberculosa; entre

pacientes hospitalizados con SIDA se observó que el tiempo medio de incubación desde el momento de la exposición hasta la tuberculosis con baciloscopía positiva y el desarrollo de la enfermedad tuberculosa es de 12 semanas (10).

Los datos epidemiológicos sugieren que puede existir un componente genético en la respuesta inmunitaria del huésped a la tuberculosis. Un estudio del año 1978 realizado en gemelos monocigóticos y dicigóticos proporcionó los primeros indicios sólidos de que la susceptibilidad a la tuberculosis puede ser heredada (11). Recientemente, se identificaron varios posibles genes de susceptibilidad. Entre ellos se incluyen los genes que codifican la proteína 1 asociada con la resistencia natural, el receptor del interferón gamma, el receptor de la vitamina D y el antígeno leucocitario humano (HLA) DQB1 (11-16). El genotipo HLA también se ha vinculado con un riesgo aumentado de progresión a la enfermedad tuberculosa grave y con falta de respuesta a la quimioterapia antituberculosa (14).

Estas observaciones respecto de la respuesta inmunitaria del huésped aportan la base de los renovados esfuerzos para desarrollar enfoques innovadores del diagnóstico de la tuberculosis, la quimioterapia y, finalmente, de la vacunación.

Referencias bibliográficas

1. Fox W. The John Barnwell Lecture. Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1968, 97:767-790.
2. Tyrrell WF. Bed rest in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1956, 1:821-823.
3. Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:96-104.
4. Cegielski JP, Kohlmeier L, Cornoni-Huntley J. Malnutrition and tuberculosis in a nationally representative cohort of adults in the United States, 1971-1987. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 53:152-157.
5. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. *Nutrición e infecciones: su acción recíproca*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1970:68-166 (Serie de Monografías, No. 57).
6. Hussain R et al. Selective increases in antibody isotypes and immunoglobulin G subclass responses to secreted antigens in tuberculosis patients and healthy household contacts of the patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1995, 2:726-732.
7. Ellner JJ. Review: the immune response in human tuberculosis - implications for tuberculosis control. *Journal of Infectious Disease*, 1997, 176:1351-1359.
8. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:S221-S247.
9. Orme IM. Induction of nonspecific acquired resistance and delayed-type hypersensitivity, but not specific acquired resistance in mice inoculated with killed mycobacterial vaccines. *Infection and Immunity*, 1988, 56:3310-3312.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40:585-591.

11. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 117:621–624.
12. Bellamy R et al. Variations in the *NRAMP1* gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:640-644.
13. Bellamy R et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:721–724.
14. Brahmajothi V et al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in South India. *Tubercle*, 1991, 72:123–132.
15. Goldfeld AE et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:226–228.
16. Newport MJ et al. A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *New England Journal of Medicine*, 1996, 335:1941–1949.

23. ¿Cuál es el efecto terapéutico y cuál la toxicidad de los medicamentos antituberculosos?¹

T. Frieden² y M. Espinal³

Es difícil determinar y medir la eficacia o la toxicidad de un fármaco, dado ya que, casi invariablemente, los compuestos antituberculosos se administran en regímenes de combinación que incluyen varios medicamentos. Sin embargo, si se toman dos o más fármacos simultáneamente, pueden producirse interacciones sinergistas y antagonistas entre los compuestos y el huésped, por lo que generalmente es imposible establecer una relación de causa y efecto. Los trabajos experimentales han arrojado un valioso conocimiento pero todavía no existe, respecto de la información obtenida, un adecuado modelo animal o *in vitro* que posibilite su aplicación sin reservas a los seres humanos.

Isoniazida

La isoniazida es la hidrazida del ácido nicotínico, un compuesto químico sintetizado en Praga ya en 1912. Sin embargo, su eficacia para tratar la tuberculosis no se conoció sino hasta 1952. Desde entonces, se la ha contado entre los agentes antituberculosos más poderosos. La isoniazida solo es eficaz contra el bacilo tuberculoso y no lo es contra ninguna otra bacteria. Penetra rápidamente en todos los tejidos y lesiones, y el pH del ambiente no influye su actividad. Debido a su potencia, su toxicidad infrecuente, su reducido volumen y bajo costo, la isoniazida es ampliamente utilizada en la quimioterapia de la tuberculosis. También se la emplea en el tratamiento preventivo para reducir el riesgo de progresión de la infección a la enfermedad tuberculosa (véase “¿Qué papel desempeña el tratamiento de la infección

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

³ Funcionario Médico, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

tuberculosa latente en un programa de control de la tuberculosis?”, página 253).

La isoniazida se administra oralmente y la dosis en los regímenes diarios es de 5 (4–6) mg/kg, es decir, generalmente 300 mg. En los regímenes de tres veces por semana, la dosis es de 10 (8–12) mg/kg, es decir, unos 450–600 mg dados en una sola toma para pacientes de 40–60 kg de peso, y en los regímenes de dos veces por semana la dosis es de 15 (13–17) mg/kg. El fármaco no debe administrarse en dosis divididas: se ha demostrado que un pico alto de concentración en el suero es más importante que un nivel inhibitorio continuo (1).

El tiempo durante el cual se mantiene una concentración adecuada de isoniazida en los tejidos y líquidos corporales también depende de la velocidad con la que el fármaco se inactiva. Se metaboliza principalmente por acetilación a una velocidad que varía de una persona a otra, pero es constante en un individuo determinado. La velocidad de inactivación está fundamentalmente determinada por factores genéticos y los pacientes se pueden dividir generalmente en dos grupos: los inactivadores (acetiladores) de isoniazida rápidos y los inactivadores de isoniazida lentos.

Reacciones adversas

La manifestación tóxica más común del tratamiento con isoniazida es la neuropatía periférica. Los pacientes tuberculosos infectados por el VIH corren un riesgo mayor de neuropatía periférica. El primer síntoma es la parestesia, seguida por dolor punzante y sensación urente en los pies y luego en las manos. Si no se trata, los síntomas empeoran y provocan malestar al paciente. La frecuencia de la neuropatía aumenta con la dosis. La afección es más común en los inactivadores lentos, diabéticos, urémicos, desnutridos y alcohólicos.

La neurotoxicidad por isoniazida puede prevenirse con piridoxina (vitamina B₆) en pequeñas dosis (10 mg/día). La piridoxina también posee un efecto terapéutico sobre la neurotoxicidad inducida por la isoniazida, pero las dosis altas —si bien son eficaces— pueden reducir la actividad bactericida del compuesto (2). Algunos pacientes refieren mareos, letargo y astenia, especialmente con las dosis intermitentes altas. Estos efectos por lo general remiten con el tiempo y la tranquilización del paciente.

La isoniazida también puede provocar hepatotoxicidad, por lo general en adultos de más de 35 años, en particular cuando se han administrado otros agentes potencialmente hepatotóxicos. La hepatotoxicidad inducida por la isoniazida es reversible si el fármaco se interrumpe de entrada. No obstante, puede ser fatal (3, 4). Infrecuentemente, pueden aparecer psicosis tóxica y convulsiones epilépticas generalizadas en ambos tipos de inactivadores.

La isoniazida aumenta las concentraciones séricas de fenitoína y carbamazepina. Los antiácidos con hidróxido de aluminio alteran su absorción.

Rifampicina

La rifampicina, un antibiótico semisintético logrado en 1965, es sumamente activa contra el bacilo tuberculoso. Los estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado el excepcional efecto bactericida de la rifampicina y su conveniencia para los regímenes intermitentes (5-7). Dado que las dosis orales no tóxicas producen una concentración sérica unas 100 veces superior a la que inhibe el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, desde el principio la rifampicina alentó esperanzas respecto de que reduciría la duración del tratamiento (8). En cepas salvajes del bacilo, se halló que la proporción de mutantes resistentes a la rifampicina (1:10⁸) era sustancialmente menor que la de mutantes resistentes a la isoniazida (1:10⁶).

La rifampicina es un componente clave del tratamiento moderno de la tuberculosis y es el fármaco más importante en la quimioterapia de corta duración. Se administra en forma oral y la dosis habitual es de 10 (8-12) mg/kg (máximo: 600 mg), tres o dos veces a la semana. Preferentemente, se debe dar por lo menos 30 minutos antes de las comidas, pues los alimentos reducen su absorción.

Reacciones adversas

En las dosis habitualmente recomendadas, la rifampicina es bien tolerada por la mayoría de los pacientes. A diferencia de otros fármacos, la rifampicina produce algunas reacciones adversas más frecuentemente con los regímenes intermitentes que con los regímenes diarios. Más aún, el riesgo de reacciones adversas aumenta con el intervalo entre dosis: así, la toxicidad es mayor si el tratamiento se toma una vez a la semana.

Con los regímenes actualmente recomendados, las reacciones son poco frecuentes y por lo común mínimas. Rara vez, puede presentarse hepatotoxicidad grave, generalmente de tipo colestática. La rifampicina produce coloración rojo-anaranjada de las secreciones corporales, como la orina, las heces, las lágrimas y el sudor, y puede colorear de manera permanente las lentes de contacto blandas.

Las reacciones más frecuentemente observadas con los regímenes intermitentes son las siguientes:

- Un síndrome cutáneo caracterizado por rubor y prurito, con exantema o sin él, y afectación, particularmente, de la cara y el cuero cabelludo, a menudo con eritema oftálmico y lagrimeo.

- Un síndrome abdominal caracterizado por dolor y náuseas, a veces acompañado de vómitos y, menos comúnmente, diarrea.
- Un síndrome de tipo gripal caracterizado por ataques de fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea y dolores óseos.
- Un síndrome respiratorio (poco común) caracterizado por disnea y rara vez asociado con colapso y choque.
- Púrpura y otras raras reacciones, como anemia hemolítica aguda, choque y afectación renal con alteración de la función o insuficiencia renal o sin ellas.
- Concentraciones séricas elevadas de transaminasas (bastante comunes pero pasajeras, incluso si se continúa el tratamiento), y hepatotoxicidad.

Los primeros cuatro de estos síndromes comienzan, típicamente, de dos a tres horas después de la dosis matinal de rifampicina. Muchos pacientes presentan más de un síndrome simultáneamente. Los síndromes cutáneos por lo general comienzan durante el primer mes y los síntomas gastrointestinales se establecen en los primeros seis meses. El síndrome de tipo gripal, observado solo en los regímenes intermitentes, comienza por lo común entre el tercer y el quinto mes de quimioterapia (5).

Atención de las reacciones adversas a la rifampicina (9-11)

Cerca de la mitad de los pacientes que experimentan reacciones adversas no requieren modificaciones importantes de sus regímenes. El síndrome cutáneo a menudo es autolimitado y solo requiere tratamiento sintomático. Rara vez es menester cambiar el régimen, a menos que, simultáneamente, se produzcan otros efectos adversos, como las reacciones de hipersensibilidad generalizada. El síndrome abdominal solo requiere tratamiento sintomático siempre que se presente solo. Si el paciente ha estado tomando el fármaco con el estómago vacío —como se recomienda— las reacciones pueden desaparecer por lo general administrando el compuesto con una colación.

El síndrome de tipo gripal, que por lo general es leve, no requiere cambio del tratamiento; es probable que sea de naturaleza inmunológica. Si persiste, puede ser necesario cambiar a la administración diaria.

Se debe ser prudente en pacientes con síndrome respiratorio, porque puede sobrevenir el choque, con caída brusca de la presión sistólica y anuria. Tales casos requieren hospitalización inmediata. Si el choque es seguido por insuficiencia renal (lo que es raro), se debe suspender la rifampicina y nunca readministrarl. Esta medida también es pertinente si aparece anemia hemolítica.

En resumen, las reacciones adversas a la rifampicina —cuando no se autolimitan— se pueden controlar por lo general reduciendo las dosis o

espaciándolas, por ejemplo, de una toma diaria a tres veces por semana. Con estas medidas los episodios suelen cesar o se tornan tan débiles o infrecuentes que dejan de ser causa de preocupación (véase “¿Cuáles son los efectos adversos más comunes de los fármacos antituberculosos de primera línea y cuál es el procedimiento para la reintroducción de los fármacos?”, página 174).

Si se produce púrpura, se suspende la rifampicina y no se la readministra, ni siquiera en una dosis pequeña de prueba. En unos pocos días, el recuento plaquetario retorna a los valores normales.

En quienes reciben rifampicina son comunes las elevaciones asintomáticas de las transaminasas séricas, que por lo general se resuelven espontáneamente. Rara vez, los pacientes desarrollan hepatitis franca. Cuando un paciente presenta hepatotoxicidad inducida por el tratamiento, se deben suspender todos los fármacos potencialmente hepatotóxicos hasta que se resuelvan las hepatitis clínica y bioquímica. Los fármacos quimioterápicos no hepatotóxicos, como la estreptomicina, el etambutol y las fluoroquinolonas (excepto la ciprofloxacina que es excretada por el hígado) se pueden emplear si son necesarios. Una vez resuelta la hepatitis, se pueden reintroducir los fármacos antituberculosos por etapas.

La rifampicina acelera la vía del citocromo p450 hepático y reduce los valores séricos de muchos fármacos, tales como los agentes antimicóticos, los corticoides, la warfarina y los hipoglucemiantes orales. La rifampicina también reduce las concentraciones de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa empleados para tratar la infección por el VIH (12). Esta interacción puede conducir al rápido desarrollo de resistencia a los inhibidores de la proteasa en cepas del VIH. La rifampicina reduce la eficacia oral de los anticonceptivos (13) y se debe advertir a las pacientes que recurran a la anticoncepción no hormonal durante el tratamiento, y por un mes más una vez finalizado, con regímenes que incluyan este fármaco.

Se han desarrollado nuevos derivados de la rifamicina relacionados con la rifampicina. La rifabutina posee una actividad similar contra *Mycobacterium tuberculosis*, pero presenta una semivida más prolongada que la rifampicina y menos efecto sobre la farmacocinética de algunos compuestos antirretrovirales (14).

El rifapenteno es un derivado de la rifamicina con una semivida prolongada y con similar actividad contra *M. tuberculosis* (15). Se están realizando estudios para evaluar su eficacia. Las cepas micobacterianas que son resistentes a la rifampicina por lo general, pero no siempre, son resistentes a la rifabutina y el rifapenteno.

Pirazinamida

Se ha demostrado que la pirazinamida posee un efecto esterilizante dentro de los macrófagos, donde los gérmenes crecen lentamente debido al pH ácido del ambiente. Así, la pirazinamida es capaz de matar bacilos tuberculosos que de otro modo no pueden ser atacados efectivamente por los otros fármacos actualmente existentes.

La pirazinamida reduce la duración requerida del tratamiento, por tal razón, es un componente esencial de la quimioterapia a corto plazo. Se administra en forma oral y la dosis diaria habitual es de 25 (20–30) mg/kg. En regímenes intermitentes, la dosis es de 35 (30–40) mg/kg tres veces por semana o 50 (40–60) mg/kg dos veces por semana.

Reacciones adversas

A las dosis actualmente recomendadas, la pirazinamida rara vez presenta toxicidad grave, pero administrada en dosis altas puede causar hepatotoxicidad. Las artralgias son efectos adversos comunes que se producen más frecuentemente con los regímenes diarios que incluyen pirazinamida que con los intermitentes. Las artralgias se pueden tratar exitosamente con ácido acetilsalicílico u otros agentes analgésicos antiinflamatorios y no requieren suspender el fármaco. La gota clásica se observa rara vez; si se desarrolla, se la puede tratar con colquicina. Las concentraciones séricas de ácido úrico a menudo se elevan en quienes reciben pirazinamida; la hiperuricemia asintomática no requiere tratamiento alguno.

El empleo de regímenes con rifampicina y pirazinamida se ha asociado con hepatotoxicidad grave (16).

Ocasionalmente puede aparecer hipersensibilidad, como fiebre, exantema y otras reacciones cutáneas.

Etambutol

El etambutol es un compuesto sintético no relacionado con otros fármacos antituberculosos. Es eficaz contra *M. tuberculosis* y algunas otras micobacterias, por ejemplo, *M. kansasii*, pero es ineficaz contra otras bacterias y hongos. Este fármaco es fundamentalmente bacteriostático.

El etambutol se administra en forma oral y la dosis habitual es de 15 (15–20) mg/kg diarios, 30 (25–35) mg/kg tres veces por semana y 45 (40–50) mg/kg dos veces por semana.

Reacciones adversas

El etambutol puede producir neuritis retrobulbar, caracterizada por menor-
cabo de la visión con reducción de la agudeza visual, daltonismo, visión

borrosa, escotomas centrales y defectos del campo periférico. La toxicidad ocular parece ser dependiente de la dosis y se produce solo raramente si se administran no más de 15 mg/kg diarios (17, 18). Se debe advertir a quienes reciben etambutol que si aparecen síntomas visuales deben realizarse un examen oftalmológico. La visión retorna por lo general a la normalidad en pocas semanas si se suspende el fármaco; de lo contrario, el daño del nervio óptico puede ser definitivo. El etambutol no debe administrarse generalmente a niños pequeños que no pueden, confiablemente, informar la afectación de la agudeza visual o ser interrogados sobre ella.

En climas tropicales el etambutol se degrada rápidamente, razón por la cual se lo debe manufacturar y almacenar de modo de evitar la absorción de humedad.

Estreptomicina

La estreptomicina, aislada por Waksman de un microorganismo del suelo en 1943, se emplea ahora en la forma de sulfato de estreptomicina y se dispensa como polvo deshidratado en frascos ampolla. Se administra en inyección intramuscular. La dosis habitual es de 0,75–1 g (12–18 mg/kg), diarios, dos o tres veces a la semana, dados en una sola inyección. En pacientes ancianos y en los que pesan menos de 35 kg, una dosis de 0,5 g es igualmente efectiva y menos tóxica.

La concentración sérica de estreptomicina alcanza el máximo una hora después de la administración y permanece por sobre los valores inhibitorios durante muchas horas.

La estreptomicina no penetra las paredes celulares o las membranas biológicas normales, como las meninges o la pleura, a menos que existan cambios inflamatorios (véase también “¿Cómo opera la quimioterapia antituberculosa?”, página 115). El fármaco es excretado casi enteramente por vía renal y, en pacientes con alteración de la función renal, puede por lo tanto acumularse y aumentar su toxicidad.

Reacciones adversas

Además de las reacciones de hipersensibilidad, tales como la fiebre y el exantema (véase también “¿Cuáles son los efectos adversos más comunes de los fármacos antituberculosos de primera línea y cuál es el procedimiento para la reintroducción de los fármacos?”, página 174), el principal efecto tóxico de la estreptomicina es la lesión vestibular y su posible ototoxicidad. El riesgo aumenta con la dosis y la edad (más de 40 años). La toxicidad se manifiesta como vértigo y ataxia, acufenos e hipoacusia. La manera más simple de demostrar la ataxia es solicitar al paciente que camine en línea recta con los

ojos cerrados. Si lo hace de modo más inestable que con los ojos abiertos, existe ataxia. Si el paciente refiere mareos y se suspende el fármaco o se reduce la dosis, los mareos pueden desaparecer. Si el tratamiento continúa, la lesión vestibular y la hipoacusia pueden empeorar y hacerse permanentes; este riesgo es particularmente alto en pacientes con insuficiencia renal. También se puede producir daño renal, en especial cuando existe nefropatía previa, pero es completamente reversible si se suspende de inmediato el compuesto.

Inmediatamente después de la inyección se pueden producir efectos adversos menores y pasajeros, como hipoestesia y hormigueo periorales.

La estreptomicina está contraindicada en las embarazadas por el riesgo de afectación del desarrollo del octavo par craneal del feto. También potencia el efecto de los agentes bloqueantes neuromusculares que se emplean en la anestesia y debe evitarse si existe miastenia grave.

Como en todos los procedimientos de inyección, se deben emplear agujas estériles y desecharlas posteriormente en forma segura.

Tioacetazona

La eficacia y la toxicidad de la tioacetazona se discuten detalladamente en otra parte (véase “¿Cuáles son las ventajas de la tioacetazona como coadyuvante de la isoniazida y cuál es la eficacia del tratamiento con isoniazida más tioacetazona?”, página 182). Este fármaco se administra por vía oral en la dosis habitual de 2,5 mg/kg diarios; no es efectivo cuando se toma en forma intermitente. La tioacetazona administrada en una dosis única de 150 mg posee una toxicidad similar a la del PAS (ácido paraaminosalicílico). Sus efectos adversos son: erupción cutánea, ictericia y depresión de la médula ósea reversible. Las reacciones cutáneas parecen ser más graves que con otros fármacos, y si no se suspende pueden causar dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson. La mayor parte de las reacciones adversas graves se han observado dentro de las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento.

La toxicidad de la tioacetazona se investigó en un gran estudio controlado, con doble enmascaramiento (véase “¿Cuáles son las ventajas de la tioacetazona como coadyuvante de la isoniazida y cuál es la eficacia del tratamiento con isoniazida más tioacetazona?”, página 182). Fue escasamente tolerada por las poblaciones chinas de Singapur y de Hong Kong (Región Administrativa Especial), pero resultó bien tolerada en los países del África Oriental.

En individuos positivos para el VIH el riesgo de reacciones cutáneas mayores, potencialmente letales causadas por la tioacetazona es inaceptablemente alto (19). Por lo tanto, el compuesto jamás debe emplearse en quienes pueden ser positivos para el VIH o en zonas donde la infección por este virus es común.

Fármacos de reserva (20)

Los fármacos de reserva son los aminoglucósidos (kanamicina, amikacina), los polipéptidos (capreomicina), las tioamidas (etionamida y protonamida), las fluoroquinolonas (por ejemplo, ofloxacina y ciprofloxacina), la cicloserina y el PAS (20). Se los puede clasificar del siguiente modo (21, 22):

- fármacos con actividad bactericida: aminoglucósidos, capreomicina y tioamidas
- fármacos con actividad bactericida baja: fluoroquinolonas
- fármacos con efecto bacteriostático: cicloserina y PAS.

Kanamicina y amikacina

La kanamicina y la amikacina son agentes bactericidas de la clase de los aminoglucósidos; su eficacia y reacciones adversas son similares a las de la estreptomicina. La dosis habitual es de 0,75 a 1 g (12–18 mg/kg) en una sola inyección.

Reacciones adversas

La administración intramuscular de estos compuestos es mucho más dolorosa que las de la estreptomicina y la capreomicina. Las medidas locales (compresas tibias, masajes) brindan algo de alivio. La resistencia cruzada entre la kanamicina y la amikacina parece ser completa. Puede haber vértigo, ototoxicidad y sordera. También se puede producir nefrotoxicidad, pero es reversible. En pacientes con afectación de la función renal, la dosis diaria debe reducirse o aumentarse los intervalos entre dosis para evitar la acumulación de estos fármacos, o ambas cosas. Además, la función renal de tales pacientes debe ser monitoreada regularmente durante el uso de estos compuestos. Ninguno de ellos debe emplearse en embarazadas, salvo como último recurso.

Capreomicina

La capreomicina es un agente bactericida de la clase de los polipéptidos que se obtiene de *Streptomyces capreolus*. Su efecto bactericida es útil en pacientes con bacilos resistentes a la estreptomicina, la kanamicina y la amikacina: no existe resistencia cruzada con los aminoglucósidos. La dosis habitual es de 0,75–1 g (12–18 mg/kg) en una sola inyección.

Reacciones adversas

Los efectos adversos son similares a los de la estreptomicina, es decir, principalmente acufenos y vértigo, pero con un posible menor riesgo de sordera.

Puede ocurrir daño renal. También se han comunicado hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. La eosinofilia y el exantema no son infrecuentes y rara vez pueden ocurrir reacciones cutáneas generalizadas y hepatitis. Puede haber dolor y tumefacción en los sitios de inyección si el fármaco no se inyecta en forma intramuscular profunda. De ser posible, la capreomicina debe evitarse en pacientes con afectación de la audición o la función renal. Durante el tratamiento deben monitorearse la urea sérica y los electrolitos. Este fármaco tampoco debe emplearse, salvo como último recurso, en mujeres embarazadas.

Etionamida (o protonamida)

La etionamida y la protonamida son agentes bactericidas de la clase de las tioamidas. La etionamida se relaciona químicamente con la isoniazida y la pirazinamida (todas son derivados del ácido isonicotínico), pero existe escasa resistencia cruzada entre ellas. La estructura química de la etionamida semeja la de la tioacetazona, con la cual existe frecuente y parcial resistencia cruzada (los bacilos resistentes a la tioacetazona a menudo son sensibles a las tioamidas, pero lo inverso no suele darse). Antes de la era de la rifampicina, la etionamida (o la protonamida) era el componente básico del régimen de re-tratamiento de los pacientes tuberculosos con bacilos resistentes a la isoniazida y la estreptomicina. La dosis diaria máxima óptima de etionamida es de 15–20 mg/kg, es decir 0,5–1 g diarios según el peso y la tolerancia del paciente. A los pacientes que reciben tratamiento directamente observado y no pueden tolerar una dosis única, se les puede administrar una dosis diaria de 750 mg distribuida como 500 mg bajo observación directa y 250 mg autoadministrados más tarde en el día.

Reacciones adversas

La etionamida es uno de los fármacos antituberculosos más desagradables para los pacientes. Los principales efectos adversos son gastrointestinales: anorexia, sialorrea, náuseas, sabor metálico, dolor abdominal y diarrea. El fármaco puede producir hipotiroidismo, especialmente cuando se combina con el PAS, así como hipoglucemia en pacientes diabéticos, lo cual, si bien es raro, puede ser peligroso. Algunos efectos adversos son producto de la acción del fármaco sobre el sistema nervioso central y es difícil controlarlos. También se ha comunicado hepatitis. Si el compuesto se administra a pacientes con diabetes, hepatopatías, alcoholismo o enfermedad psiquiátrica se los debe monitorear cuidadosamente. Un factor importante que puede influir en la tolerancia a la etionamida es la determinación del paciente de no dejar el tratamiento, pero eso requiere el apoyo decidido y la persuasión

firme por parte del personal clínico y de enfermería, así como una adecuada organización. La organización eficaz es esencial para brindar servicios terapéuticos y sociales convenientes a los pacientes en re-tratamiento, muchos de los cuales pueden presentar graves problemas sociales. La etionamida puede ser teratogénica y no debe emplearse en embarazadas.

Otros efectos adversos raros son: ginecomastia, trastornos menstruales, impotencia, acné, cefalea y neuropatía periférica.

Fluoroquinolonas

La ofloxacina y la ciprofloxacina presentan efecto bactericida in vitro contra *M. tuberculosis*; las nuevas fluoroquinolonas pueden ser más activas. Estos fármacos no han sido ampliamente estudiados en ensayos clínicos controlados, pero los indicios sugieren que la ofloxacina y la ciprofloxacina tienen casi la misma eficacia terapéutica. No existe resistencia cruzada con otros agentes antituberculosos, pero entre la ofloxacina y la ciprofloxacina es completa (y entre las otras fluoroquinolonas, como la levofloxacina, que es el isómero L —región activa— de la ofloxacina). La dosis diaria habitual de ofloxacina es de 7,5–15 mg/kg (máximo: 800 mg); la ciprofloxacina se ha empleado en dosis diarias de 1000–1500 mg. La levofloxacina es más activa y menos tóxica, pero es actualmente más cara. Las fluoroquinolonas, cuando se emplean junto con otros fármacos antituberculosos, son moderadamente eficaces para el tratamiento de la tuberculosis polifarmacorresistente (23, 24). También son útiles cuando los fármacos antituberculosos estándares no se toleran, como en las hepatopatías graves.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son poco frecuentes y comprenden trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) y síntomas del sistema nervioso central (como mareos, cefalea, cambios del humor y, rara vez, convulsiones). Un efecto del tipo cafeína no es infrecuente. Muy raramente, puede ocurrir la ruptura espontánea del tendón de Aquiles. Estos compuestos no deben emplearse durante la gestación o en niños en desarrollo porque pueden afectar al crecimiento y dañar el cartílago de conjunción. Debido a las interacciones medicamentosas, quienes reciben fluoroquinolonas deben evitar los antiácidos, los compuestos con hierro y zinc, el sucralfato y la didanosina (DDI).

Cicloserina (o terizidona)

La cicloserina, un análogo estructural del aminoácido D-alanina, tiene un efecto antituberculoso relativamente débil. La terizidona es una combinación

de dos moléculas de cicloserina. La cicloserina se emplea solo en los regímenes de reserva. Se administra por vía oral en dosis de 0,5–1 g diarios, divididas en dos o tres tomas, si bien una dosis de 1g por día rara vez se tolera. No se ha comunicado resistencia cruzada con ninguno de los demás compuestos antituberculosos; sin embargo, las pruebas de sensibilidad farmacológica de la cicloserina pueden no ser confiables. La cicloserina fue útil para prevenir la resistencia a la etionamida en los regímenes de re-tratamiento (etionamida, cicloserina y pirazinamida o kanamicina) que se emplearon antes de la era de la rifampicina. En la actualidad, su utilidad radica fundamentalmente en la prevención de la resistencia a otros compuestos de reserva.

Reacciones adversas

Los principales efectos tóxicos afectan al sistema nervioso central. La cicloserina puede causar cefaleas, confusión, depresión, convulsiones y cambios del carácter, y, a veces, puede incluso llevar al suicidio. Muy rara vez puede existir una reacción de hipersensibilidad generalizada o hepatitis. Por lo tanto, si se prescribe cicloserina es fundamental monitorear las reacciones del sistema nervioso central. Para evitar las reacciones adversas menores, como el insomnio, a veces se recomienda administrar pequeñas dosis de un tranquilizante y piridoxina para reducir los efectos sobre el sistema nervioso central. Los trabajadores de la salud encargados del tratamiento de los internados, así como los familiares de los pacientes ambulatorios, deben ser advertidos para que informen inmediatamente cualquier depresión o cambio de la personalidad indebidos. La cicloserina (y la terizidona) no deben emplearse si existen antecedentes de epilepsia, enfermedad mental o alcoholismo, y deben administrarse con suma precaución en caso de insuficiencia renal. Ambos fármacos deben almacenarse cuidadosamente.

Ácido paraaminosalicílico

El ácido paraaminosalicílico (PAS) fue diseñado por Lehmann y empleado por primera vez en 1944. La dosis habitual para adultos es de 10 a 12 g por vía oral, por día, en dos o tres tomas; las dosis menores, por ejemplo de 6 a 8 g, pueden ser eficaces (25). Como el PAS se excreta rápidamente, se lo debe administrar en dosis altas, varias veces al día, para mantener las altas concentraciones sanguíneas requeridas. Es bacteriostático y previene la aparición de microorganismos resistentes a la isoniazida cuando se lo emplea en combinación con este fármaco. El PAS se emplea ahora en los regímenes de reserva para tratar la tuberculosis polifarmacorresistente.

El PAS se suministra en forma de comprimidos, polvo o gránulos, pero algunas preparaciones no se conservan bien en ambientes tropicales. Otras

desventajas son el gran tamaño de los sellos, la gran cantidad de comprimidos que deben ingerirse y el sabor desagradable. Las sales de potasio y las preparaciones con cobertura entérica pueden ser mejor toleradas, pero actualmente son más caras.

Reacciones adversas

Además de las reacciones de hipersensibilidad, como la fiebre, el exantema y el prurito, los principales efectos adversos del PAS son gastrointestinales. La anorexia, las náuseas, los vómitos y el malestar abdominal son más comunes que la diarrea. Los efectos colaterales pueden ser atemperados administrando el fármaco con las comidas o con leche. La frecuencia comunicada varía según el país y el observador. Sin embargo, los pacientes a menudo pueden ser persuadidos para que soporten los efectos adversos y en solo de 1% a 2% de los casos es menester suspender el medicamento.

Los trastornos gastrointestinales pueden ser reducidos tomando el PAS con las comidas o inmediatamente después de ellas. La hepatitis y la ictericia son complicaciones raras que obligan a suspender el fármaco. En la administración a largo plazo puede producir hipotiroidismo, pero revierte si se suspende la medicación. Puede haber hipopotasemia. La formulación del PAS con sal sódica puede determinar sobrecarga de sodio y esta forma del fármaco debe emplearse con precaución en quienes se ha restringido la ingesta del catión. En la vieja preparación en comprimidos del PAS, un excipiente (la bentonita) afectaba a la absorción de la rifampicina. La nueva preparación, sin embargo, en la forma de gránulos, no interfiere la absorción de rifampicina, puede ser ligeramente mejor tolerada y administrarse dos veces al día (en lugar de tres o cuatro) sin pérdida de la eficacia.

Referencias bibliográficas

1. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535-585.
2. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Disease*, 1957, 76:1100-1105.
3. Black M. Isoniazid and the liver. *American Review of Respiratory Disease*, 1974, 110:1-3.
4. Girling DJ. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercl*, 1978, 59:13-32.
5. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Controlled trial of intermittent regimens of rifampin plus isoniazid for pulmonary tuberculosis in Singapore. The results up to 30 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116:807-820.

6. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin. Community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *American Journal of Medicine*, 1984, 77:233-242.
7. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:374-378.
8. Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, 111:325-353.
9. Aquinas M et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *British Medical Journal*, 1972, 1:765-771.
10. Girling DJ. Adverse reactions to rifampicin in antituberculosis regimens. *Journal of Antimicrobiology and Chemotherapy*, 1977, 3:115-132.
11. Girling DJ, Hitze KL. Adverse effects of rifampicin. *Bulletin of the World Health Organization*, 1979, 57:207-212.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185-189.
13. Skolnick JL et al. Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 1976, 236:1382.
14. Blaschke T, Skinner M. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, S15-S21.
15. Dickinson JM, Mitchison DA. In vitro properties of rifapentine (MDL473) relevant to its use in intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 1987, 68:113-118.
16. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. United States, 2001. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001; 50:733-735.
17. Carr RE, Henkind P. Ocular manifestations of ethambutol toxicity. *Archives of Ophthalmology*, 1962, 67:566-571.
18. Fledelius HC et al. Ocular ethambutol toxicity. A case report with electrophysiological considerations and a review of Danish cases 1972-81. *Acta Ophthalmology (Copenhagen)*, 1987, 65:251-255.
19. Nunn Pet al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thioacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627-630.
20. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 1997 (documents, WHO/TB/96.210, 1997).
21. Grosset J. *XVII Congrès National de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires*, Clermont-Ferrand. Paris, Masson, 1974.
22. Truffot-Pernot C, Ji B, Grosset J. Activities of pefloxacin and ofloxacin against mycobacteria: in vitro and mouse experiments. *Tubercle*, 1991, 72:57-64.
23. Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:265-271.
24. Yew WW et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest*, 2000, 117:744-751.
25. Lehmann J. Para-aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis. *Lancet*, 1946, 1:15-16.

24. ¿Cuál es la finalidad de una etapa inicial intensiva en la quimioterapia en dos etapas?

K. Toman¹

Existen abundantes pruebas experimentales y clínicas de que la administración inicial de más de un fármaco, en especial un régimen de tres o cuatro compuestos, aumenta sobremanera la eficacia de la quimioterapia. Los trabajos iniciales de Mitchison (1), Canetti (2) y otros, en la década de 1960, demostraron que se requerían por lo menos dos fármacos administrados en forma concurrente para el tratamiento de la tuberculosis activa; los ensayos de campo habían demostrado que la monoterapia genera tasas altas de fracasos terapéuticos y recaídas. Esto condujo al concepto de que, para erradicar el bacilo tuberculoso en pacientes con enfermedad activa, sería menester recurrir a la poliquimioterapia.

La noción de que una etapa intensiva con poliquimioterapia, seguida por una etapa de continuación con menos fármacos, podía ser ejecutada y resultar eficaz ganó aceptación. Pero no todas las combinaciones de dos o más compuestos tendrán este efecto. En la etapa inicial se requieren por lo menos dos fármacos bactericidas, como la isoniazida y la estreptomicina o la isoniazida y la rifampicina. La pirazinamida, administrada en la etapa inicial intensiva, permite reducir la duración del tratamiento de nueve a seis meses. El etambutol es útil cuando existe farmacorresistencia inicial o cuando la carga de microorganismos es alta (véase “¿Cuán eficaz es la quimioterapia antituberculosa y cuáles son los requerimientos para el futuro?”, página 289).

La multiplicación de los microorganismos sensibles cesa durante los primeros días de tratamiento efectivo (1, 2) y el número total de bacilos en el esputo disminuye rápidamente, en especial dentro de las dos primeras semanas (3). A continuación, se resumen los hallazgos experimentales del laboratorio y de los estudios controlados.

¹ Fallecido.

- Es fundamental para el resultado del tratamiento, sobre todo en pacientes que albergan grandes poblaciones bacterianas, frenar rápidamente la multiplicación de gérmenes y asegurar que los bacilos sensibles sean eliminados lo antes posible (“destrucción precoz”) por las siguientes razones:
 - Prevenir el deterioro temprano y la muerte en las primeras semanas de tratamiento.
 - Si la población bacteriana se reduce rápidamente de, digamos, 10^8 (una cantidad comúnmente hallada en las cavidades pulmonares) a 10^3 , existe poca probabilidad de que aparezcan mutantes resistentes nuevos, incluso después de siete generaciones de multiplicación no inhibida. Por lo tanto, la aparición de mutantes resistentes nuevos puede ser minimizada o frenada mediante una etapa inicial de quimioterapia intensiva.
 - Según datos de peso provenientes de experiencias *in vitro*, cuanto más rápido se produzca el efecto bactericida, tanto menos probable es que aparezcan cepas persistentes (4). Se reduce así el riesgo de recaída.
- Las combinaciones poliquimioterápicas adecuadas siempre incluyen dos fármacos capaces de destruir a los mutantes resistentes a monodrogas pre-existentes entre las cepas salvajes. De tal modo, un régimen de tres o cuatro fármacos impedirá con seguridad que estos microorganismos se multipliquen. Esta multiplicación puede ser particularmente peligrosa en la etapa inicial del tratamiento porque un número apreciable de mutantes farmacorresistentes puede estar presente al inicio de la quimioterapia. En un millón de bacilos tuberculosos (de una cepa salvaje) pueden hallarse entre 10 y 50 mutantes resistentes a la isoniazida y cerca de uno a cinco mutantes resistentes a la estreptomicina. Así, en una población de 10^8 (un número comúnmente hallado en las cavidades pulmonares), puede haber desde el principio unos 5000 mutantes resistentes a la isoniazida y varios cientos de mutantes resistentes a la estreptomicina (véase “¿Cuántos bacilos tuberculosos resistentes pueden hallarse en el esputo de pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso?”, página 231). Si se les permite multiplicarse, puede desarrollarse rápidamente resistencia a ambos fármacos (5).
- En pacientes con resistencia inicial a una monodroga (excepto la rifampicina) las posibilidades de una respuesta favorable a la quimioterapia están casi intactas si se establece una etapa inicial con tres o cuatro fármacos (véase “¿Qué consecuencias pueden acarrear los resultados erróneos en los antibiogramas?”, página 245). Los pacientes que se beneficiarán con un cuarto fármaco y una etapa intensiva inicial son fundamentalmente los que albergan grandes cantidades de bacilos tuberculosos, es decir, los habitualmente positivos en la baciloscopía directa.

Referencias bibliográficas

1. Mitchison DA. Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint. *British Medical Journal*, 1965, 1:1331–1338.
2. Canetti G. Host factors and chemotherapy of tuberculosis. En: Barry VC, ed. *Chemotherapy of tuberculosis*. London, Butterworths, 1964:20–38.
3. Mitchison DA. Mechanisms of the action of drugs in short-course chemotherapy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1985, 60:30–40.
4. Crofton J, Douglas E. *Respiratory diseases*, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1975.
5. Mitchison DA. Bacteriological mechanisms in recent controlled chemotherapy studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1970, 43:322–331.

25. ¿Cuáles son las recomendaciones actuales de los tratamientos normalizados?

*A. Harries*¹

Los objetivos de los regímenes quimioterápicos son: curar al enfermo, prevenir la muerte por la enfermedad activa o sus efectos tardíos, prevenir la aparición y la diseminación de microorganismos farmacorresistentes, minimizar la recaída y proteger a la comunidad de la transmisión continua de la infección.

Todos los regímenes quimioterápicos constan de dos etapas: una etapa intensiva inicial y una etapa de continuación (1, 2).

Etapa intensiva inicial

La etapa intensiva inicial de la quimioterapia está pensada para matar a los bacilos que crecen activamente y a los semiactivos. Ello implica una menor duración del período de contagiosidad, generalmente con rápida conversión del frotis (80%–90%) después de dos a tres meses de quimioterapia. La etapa inicial de los regímenes con rifampicina siempre debe ser observada directamente para garantizar la adherencia. Esta etapa por lo común comprende entre tres y cinco fármacos. Si las tasas de resistencia iniciales son altas, el empleo de un régimen con tres fármacos supone el riesgo de seleccionar mutantes farmacorresistentes, sobre todo en pacientes con cargas bacilares altas, es decir, con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente positiva. La utilización de un régimen de cuatro componentes reduce el riesgo de desarrollar farmacorresistencia y de fracasos y recaídas. Si un paciente abandona el tratamiento después de la etapa intensiva inicial, la posibilidad de recaída es menor.

Etapa de continuación

La etapa de continuación elimina la mayor parte de los bacilos residuales y reduce los fracasos terapéuticos y las recaídas. Al comienzo de la etapa de

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

continuación, la cantidad de bacilos es baja y existe menos posibilidad de seleccionar mutantes farmacorresistentes: por lo tanto se requieren menos fármacos.

Regímenes quimioterápicos antituberculosos normalizados

Los regímenes quimioterápicos recomendados por la OMS (1) se presentan en el cuadro 27. Para los regímenes quimioterápicos antituberculosos se emplean códigos normalizados: cada fármaco antituberculoso se representa con una abreviatura normalizada y cada régimen tiene dos etapas. El número que precede a una etapa es la duración de esa etapa en meses. El número en subíndice (por ejemplo: ${}_3$) después de una letra o letras entre paréntesis es la cantidad de dosis de ese fármaco o fármacos por semana. Si no existe subíndice, la quimioterapia con ese fármaco es diaria. El empleo de paréntesis indica que los fármacos están formulados en combinaciones de dosis fijas; esta formulación se recomienda toda vez que sea posible. Un fármaco (o fármacos) alternativo(s) se presenta como una letra (o letras) entre corchetes.

Ejemplos

- 2(HRZE)/6(HE)

La etapa inicial es 2HRZE. La duración de la etapa es de dos meses. La quimioterapia es diaria (no existe subíndice después de las letras) con isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) en una combinación de dosis fijas. La etapa de continuación es 6HE. La duración de la etapa es de seis meses. La quimioterapia es diaria con isoniazida (H) y etambutol (E) en una combinación de dosis fijas.

- 2(HRZ) ${}_3$ E ${}_3$ /4(HR) ${}_3$

La quimioterapia en la etapa inicial es de tres veces a la semana (como indica el subíndice que sigue a las letras) con isoniazida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z) en una combinación de dosis fijas, más etambutol (E). La duración de la etapa es de dos meses. En la etapa de continuación, la quimioterapia es de tres veces por semana (número en el subíndice después de las letras) con isoniazida (H) y rifampicina (R) en una combinación de dosis fijas. La duración de la etapa es de cuatro meses.

Casos nuevos de tuberculosis

Los regímenes quimioterápicos consisten en una etapa inicial (intensiva) de dos meses y una etapa de continuación de generalmente entre cuatro y seis meses. Durante la etapa inicial, por lo común con cuatro fármacos, existe una rápida destrucción de bacilos tuberculosos y los pacientes contagiosos

Cuadro 27

Regímenes quimioterápicos recomendados para diferentes categorías diagnósticas^a

Categoría diagnóstica	Pacientes tuberculosos	Quimioterapia antituberculosa ^b	
		Etapa inicial (diaria o 3 veces por semana ^c)	Etapa de continuación (diaria o 3 veces por semana ^c)
I	Casos nuevos con baciloscopía positiva; tuberculosis pulmonar baciloscópicamente negativa con afectación parenquimatosa amplia; enfermedad intercurrente por VIH grave o formas graves de tuberculosis extrapulmonar	2 HRZE ^d	4 HR o 6 HE diariamente
II	Tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva tratada previamente: – recaída – tratamiento postinterrupción – fracaso del tratamiento ^e	2 HRZES / 1 HRZE 5 HRE	
III	Tuberculosis pulmonar nueva con baciloscopía negativa (distinta de la de la categoría I) y formas menos graves de tuberculosis extrapulmonar ^f	2 HRZE ^g	4 HR o 6 HE diariamente
IV	Casos crónicos y tuberculosis polifarmacorresistente (todavía con baciloscopía positiva después del re-tratamiento supervisado)	Para esta categoría diagnóstica se sugieren regímenes individualizados o normalizados especialmente diseñados	

^a Fuente: referencia 1.^b H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, E = etambutol, S = estreptomicina. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de tratamiento.^c La observación directa de la toma del tratamiento se requiere en la etapa inicial en casos con baciloscopía positiva y siempre en la quimioterapia que incluye rifampicina.^d La estreptomicina puede emplearse en lugar del etambutol. En la meningitis, siempre debe reemplazarse el etambutol por la estreptomicina.^e Toda vez que sea posible, se recomiendan las pruebas de sensibilidad antes de prescribir la categoría quimioterapica II en los casos en que ha habido fracaso del tratamiento. En pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente probada, se recomienda emplear los regímenes de la Categoría IV.^f Los contactos de pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente probada por cultivo deben ser considerados para el cultivo temprano y las pruebas de sensibilidad.^g Puede omitirse el etambutol en la etapa inicial de pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente negativa, no cavitaria, que se sabe son VIH negativos, pacientes que se sabe están infectados con bacilos completamente farmacosensibles y niños pequeños con tuberculosis primaria.

pierden su contagiosidad en pocas semanas. Los síntomas mejoran y muchos pacientes se tornan asintomáticos después de cuatro a ocho semanas; la mayor parte de los pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente positiva negativizan su frotis dentro de los dos meses. La pirazinamida se administra durante la etapa inicial y ejerce su máximo efecto esterilizador en ese lapso. Continuar con su empleo por más tiempo en pacientes con bacilos farmacosensibles no logra beneficios adicionales, razón por la cual el fármaco no se usa en la etapa de continuación. En esta última se utilizan por lo general dos fármacos.

Los pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente negativa o tuberculosis extrapulmonar albergan pocos bacilos en sus lesiones, por lo tanto existe menor probabilidad de seleccionar mutantes resistentes. Los regímenes quimioterápicos de corta duración con tres fármacos durante la etapa inicial y dos en la de continuación poseen una eficacia probada y son recomendados por la OMS.

Algunos países todavía emplean un régimen de 12 meses, particularmente en pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente negativa o extrapulmonar (2) (isoniazida y tioacetazona, suplementadas con estreptomicina y etambutol por dos meses en la etapa inicial). Es menester un período de tratamiento de 12 meses porque el régimen no incluye ninguno de los fármacos (rifampicina y pirazinamida) que esterilizan las lesiones tuberculosas. Por lo tanto, el régimen cuenta con que los bacilos semiactivos se tornen metabólicamente activos durante el período de tratamiento y resulten sensibles a los efectos letales de la isoniazida. En las condiciones habituales, en casi todos los países las tasas de curación con este régimen son bajas y, por lo tanto, la OMS no lo recomienda. Además, la tioacetazona presenta una considerable toxicidad, particularmente en pacientes infectados por el VIH, y debe ser reemplazada por el etambutol. Sin embargo, puede que sea necesario emplear este tipo de régimen mientras el paquete de la estrategia DOTS se expande para cubrir la totalidad de un país o área.

Casos de re-tratamiento

Los pacientes tuberculosos tratados antes albergarán y excretarán bacilos resistentes por lo menos a la isoniazida más probablemente que los pacientes nuevos. El régimen de re-tratamiento consta de cinco fármacos inicialmente, con al menos tres en la etapa de continuación. En la etapa inicial, el paciente debe recibir por lo menos dos fármacos que continúen siendo eficaces para reducir el riesgo de seleccionar bacilos resistentes adicionales.

Regímenes quimioterápicos recomendados por la OMS

En el cuadro 27 se presentan los regímenes quimioterápicos recomendados por la OMS. Existen varios regímenes posibles, según el presupuesto del país, la cobertura de salud de los servicios de atención primaria de la salud, la competencia para la observación directa y las calificaciones del personal en las áreas sanitarias periféricas. El régimen recomendado, para cada paciente, depende de la categoría quimioterápica de este (véase “¿Cuáles son las categorías diagnósticas y en qué se fundamentan?”, página 146).

Referencias bibliográficas

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Enarson DA et al. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.

26. ¿Cuáles son las categorías diagnósticas y en qué se fundamentan?

A. Harries¹

Existen cuatro categorías diagnósticas de tratamiento (véase “¿Cuáles son las recomendaciones actuales de los tratamientos normalizados?”, página 141). Los pacientes se categorizan según la prioridad terapéutica y las prioridades se basan en la curación de los enfermos, la prevención de la muerte, la prevención de la farmacorresistencia y la reducción de la transmisión en la comunidad. La prioridad máxima se otorga a los pacientes con tuberculosis pulmonar nueva baciloscopíicamente positiva y otras formas graves de la enfermedad. Si se detectaran y curaran 100% de los casos nuevos de tuberculosis con baciloscopía positiva, la prevalencia de la enfermedad descendería muy rápidamente (véase “¿Puede controlarse la tuberculosis?”, página 341).

Categoría I

Incluye los siguientes casos:

- Tuberculosis pulmonar nueva con baciloscopía positiva, porque son sumamente contagiosos y corren alto riesgo de morir sin tratamiento, y porque el fracaso de la quimioterapia implica el riesgo de diseminación de microorganismos farmacorresistentes a la comunidad. La curación de un alto porcentaje de los pacientes nuevos con baciloscopía positiva tendría la mayor repercusión sobre el control de la tuberculosis.
- Pacientes nuevos con formas graves de tuberculosis extrapulmonar tales como enfermedad miliar, enfermedad pericárdica, meningitis y espondilopatía con afectación medular. Estos pacientes no son contagiosos, pero corren alto riesgo de muerte a menos que se los medique con combinaciones eficaces de fármacos.

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

- Pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar grave extendida baciloscópicamente negativa; los pacientes con enfermedades concomitantes del VIH corren un riesgo de muerte particularmente alto.

Categoría II

Incluye a los pacientes tratados antes por tuberculosis que han desarrollado tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva; comprende a los pacientes con recaídas, fracasos terapéuticos y a los que antes han abandonado la quimioterapia. Estos pacientes reciben regímenes poliquimioterápicos porque son muy contagiosos y presentan mayor probabilidad de albergar microorganismos farmacorresistentes que pueden diseminarse a la comunidad a menos que se los trate eficazmente. La totalidad de la quimioterapia de tales pacientes debe ser observada directamente; quienes previamente han recibido tratamiento presentan el mayor riesgo de abandonar la quimioterapia. En muchos casos, esta representa la última posibilidad real de curación.

Categoría III

Incluye a los pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa y las formas de tuberculosis extrapulmonar menos graves tales como el derrame pleural y las linfadenopatías. Estos pacientes son mucho menos contagiosos que aquellos con tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva, y corren menos riesgo de desarrollar farmacorresistencia y de morir. Sin embargo, los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa infectados por el VIH pueden presentar mayor riesgo de muerte que los pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscopíicamente positiva infectados por el VIH porque en aquellos la afectación inmunitaria es mayor. Los pacientes infectados por el VIH también pueden ser más susceptibles a adquirir la enfermedad farmacorresistente. Más aún, los pacientes con baciloscopía negativa pueden contribuir a la diseminación de la tuberculosis en la comunidad. Por tales razones, y puesto que el estado del VIH se desconoce en la mayor parte de los casos, la OMS ahora recomienda que estos pacientes reciban el mismo régimen de la Categoría I, con cuatro fármacos iniciales.

Categoría IV

La Categoría IV comprende los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva que han completado un régimen de re-tratamiento completamente supervisado y los que presentan tuberculosis polifarmacorresistente (con resistencia a la isoniazida y a la rifampicina documentada en un laboratorio

ídóneo). La quimioterapia de tales pacientes es prolongada, costosa, dificultosa para el paciente y el personal sanitario, y, a menudo, ineficaz. Siempre se debe otorgar la mayor prioridad a la prevención de estos casos mediante regímenes terapéuticos primarios eficaces, observados directamente. Cuando los recursos y la competencia técnica lo permiten, a veces se intenta la quimioterapia de tales casos individuales sobre bases humanitarias (véase “¿De qué regímenes de reserva se dispone y cuál es su lugar en los programas de control de la tuberculosis?”, página 247). En ámbitos donde la tuberculosis polifarmacorresistente es común y muchos pacientes son inmunodeprimidos, puede requerirse la quimioterapia de la Categoría IV para el rápido control de la tuberculosis polifarmacorresistente.

27. ¿Qué es la quimioterapia intermitente y cuál es el fundamento científico de la intermitencia?¹

*T. Frieden*²

Los regímenes intermitentes son aquellos en los que los fármacos individuales se administran a intervalos de más de un día, por ejemplo, tres veces por semana.

Al principio se pensó que los fármacos antituberculosos debían administrarse a diario para mantener sus concentraciones continuamente en valores inhibitorios. Sin embargo, los estudios in vitro y los experimentos en animales han demostrado que ciertos compuestos también son eficaces cuando sus concentraciones caen temporalmente por debajo de esos valores y, de hecho, incluso cuando el fármaco ha desaparecido por completo de la lesión (1) o del medio (2).

Los experimentos in vitro demostraron que, después de exponer un cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* ante ciertos fármacos por algún tiempo, pasan varios días (el “período de inactividad”) antes de que se retome el crecimiento. El cuadro 28 muestra el período de inactividad para el crecimiento de *M. tuberculosis* después de la exposición a distintos fármacos en diferentes períodos.

No hubo inactividad después de la exposición a tioacetazona por 24 horas o incluso 96 horas. Inmediatamente después de retirar el compuesto del medio de cultivo, el crecimiento se reinició, lo que sugiere que este fármaco no es conveniente para la quimioterapia intermitente; esto se confirmó en los experimentos con animales.

Para cada fármaco bactericida hubo un período de inactividad máximo (última columna) que parece indicar el límite práctico más allá del cual no debe extenderse el intervalo entre dos dosis. Los estudios en animales (4)

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

Cuadro 28**Período de inactividad de *Mycobacterium tuberculosis* después de la exposición temporal a fármacos^a**

Fármaco	Concentración (mg/litro)	Inactividad (días) después de la exposición por:	
		6 horas	24 horas
Isoniazida	1	0	6-9
Rifampicina	0,2	2-3	2-3
Pirazinamida	50	5-40 ^b	40 ^b
Etambutol	10	0	4-5
Estreptomicina	5	8-10	8-10
Etionamida	5	0	10
Cicloserina	100	0	4-8
Tioacetazona	10	0	0

^a Fuente: referencias 2 y 3.^b Según el pH del medio.

han demostrado de manera concluyente que cuanto más prolongado es el intervalo elegido entre dosis, más altas son las dosis necesarias para la mayor parte de los fármacos, con la excepción de la rifampicina. Así, para dosis altas de isoniazida, se observó que un intervalo de tres días era óptimo; la extensión del intervalo a ocho días arrojó resultados significativamente peores.

Una serie de experimentos en un modelo animal (3) demostró que la dosificación intermitente en realidad *aumenta* la eficacia de la quimioterapia con isoniazida, rifampicina y pirazinamida (figura 11).

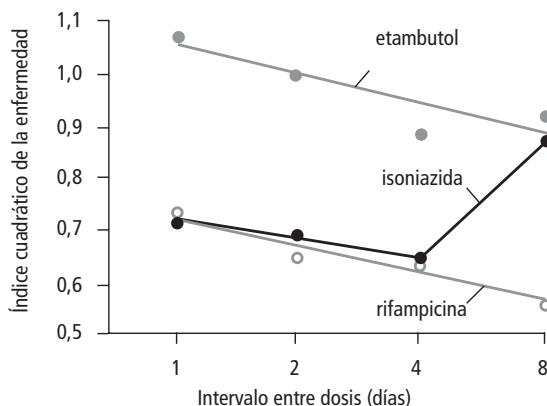
Regímenes intermitentes normalizados

Los hallazgos experimentales no pueden extrapolarse automáticamente a los seres humanos, pero estos resultados fueron lo suficientemente prometedores como para ser explorados en estudios clínicos. El primero de esos ensayos clínicos controlados aleatorizados se realizó en el Centro de Investigación de la Tuberculosis, de Chennai, India (5).

Un régimen oral normalizado de isoniazida más PAS dos veces al día se comparó con otro de dos veces por semana con 1 g de estreptomicina administrada en inyección intramuscular más 14 mg/kg de peso corporal de isoniazida, dada en forma oral en una toma. El régimen oral se dispensó para su autoadministración. Para los regímenes intermitentes, los pacientes concurrían a la clínica dos veces por semana con intervalos de tres a cuatro días. La quimioterapia se supervisó totalmente, es decir, cada paciente tomó primero los

Figura 11

Índices cuadráticos medios de la enfermedad respecto del intervalo entre dosis en cobayos tratados con isoniazida, etambutol y rifampicina^a



^a Fuente: referencia 3, reproducida con autorización.

comprimidos de isoniazida delante del personal sanitario (que verificó que efectivamente los tragaran) y luego se les inyectaba la estreptomicina. En el cuadro 29 se presentan los resultados a los 12 meses.

El régimen intermitente resultó sumamente eficaz y, quizás, ligeramente más efectivo que el régimen diario. La potencia de la quimioterapia intermitente es más notable si se considera que la mayor parte de los pacientes incorporados al estudio presentaban enfermedad cavitaria bilateral extensa

Cuadro 29

Resultados de 12 meses de quimioterapia con estreptomicina/isoniazida (SH) dos veces a la semana comparados con los de ácido paraaminosalicílico e isoniazida (PH) diarios^a

Estado de la enfermedad	SH, dos veces a la semana ^b		PH, diarios ^c	
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%
Bacteriológicamente inactiva	68	94	56	85
Bacteriológicamente activa (Muertes por tuberculosis)	2	2	9	14
Total de pacientes	72	100	66	100

^a Fuente: referencia 5.

^b SH: estreptomicina 1g intramuscular + isoniazida 14 mg/kg de peso corporal.

^c PH: PAS sódico 10 g + isoniazida 200 mg diarios, divididos en dos tomas iguales.

con baciloscopía directa de esputo marcadamente positiva. Esta característica fue común a todos los estudios de Chennai (antes Madrás), en los cuales los pacientes padecían enfermedad grave. Las tasas de recaída en un período de dos años fueron de 8% para el régimen de dos veces a la semana y de 12% para el régimen diario; después de cuatro años, fueron de 12% y 15% respectivamente. En cuatro de cinco pacientes que recayeron en el régimen intermitente, los bacilos fueron sensibles a la isoniazida y a la estreptomicina. Esto sugiere que, si hubiera habido una etapa intensiva al comienzo de la quimioterapia, probablemente se habrían eliminado los microorganismos sensibles.

En otro estudio, también llevado a cabo en pacientes ambulatorios de Chennai, se investigó la posibilidad de aumentar el intervalo entre dosis a una semana. Se estudiaron simultáneamente cuatro regímenes intermitentes pero, para simplificar, aquí se describen solo dos.

El régimen de isoniazida más estreptomicina (S_2H_2) dos veces por semana se comparó con estreptomicina más isoniazida administradas una vez a la semana (S_1H_1). La dosificación fue la misma para ambos regímenes: 1,0 g ó 0,75 g de estreptomicina más 15 mg/kg de isoniazida. Se estudió el efecto de una dosis menor (0,75 g) de estreptomicina porque pareció probable que sería suficiente y mejor tolerada, en especial por los pacientes de edad avanzada o debilitados, que la dosis usual de 1 g. En el cuadro 30 se resumen los resultados de 12 meses de quimioterapia.

Nuevamente, el régimen de dos semanas demostró ser sumamente eficaz; el régimen de una vez a la semana fue considerablemente menos eficaz. No obstante, sorprendió que, a pesar de la gravedad de la enfermedad, 71% de los pacientes en el régimen de una vez a la semana alcanzaran la inactividad bacteriológica (6).

Cuadro 30

Comparación de los resultados de 12 meses de quimioterapia con estreptomicina (S) e isoniazida (H) dos veces por semana y semanalmente^a

Estado de la enfermedad	S_2H_2 ^b , dos veces a la semana ^c		S_1H_1 ^b , semanales ^c	
	No. de pacientes	%	No. de pacientes	%
Bacteriológicamente inactiva	107	91	82	71
Bacteriológicamente activa	9	8	30	26
(Muertes por tuberculosis)	1	1	3	3
Total de pacientes	117	100	115	100

^a Fuente: referencia 6.

^b El subíndice después de la letra indica el número de dosis por semana.

^c SH: estreptomicina 0,75–1 g intramuscular + isoniazida 15 mg/kg de peso corporal.

Cuadro 31

Estreptomicina más isoniazida dos veces por semana (S_2H_2) comparadas con una dosis semanal (S_1H_1) según la velocidad de inactivación de la isoniazida y la dosis de estreptomicina^a

Régimen	Pacientes con enfermedad inactiva al año (%)			
	Velocidad de inactivación de la isoniazida		Dosis de estreptomicina	
	Lenta	Rápida	1 g	0,75 g
S_2H_2 (dos veces a la semana)	91	91	91	92
S_1H_1 (una vez a la semana)	82	60	76	62

^a Fuente: referencia 6.

Se examinaron las razones de la inferioridad del régimen de una dosis semanal y los hallazgos fueron interesantes y relevantes. En este análisis se agruparon los pacientes según la velocidad de inactivación de la isoniazida y la dosificación de la estreptomicina. El cuadro 31 muestra que la eficacia del régimen de dos dosis semanales no fue influida por la velocidad de inactivación de la isoniazida ni por la reducción de un 25% en la dosificación de la estreptomicina. Por el contrario, el régimen de una dosis semanal fue claramente afectado por la velocidad de inactivación de la isoniazida y, en menor grado, por la reducción en la dosificación de la estreptomicina. Por lo tanto, el régimen de dos dosis semanales demostró ser sólido y eficaz, incluso sin una etapa intensiva inicial.

La velocidad de inactivación de la isoniazida también influye la respuesta a otros regímenes de una dosis semanal investigados simultáneamente. Con los medicamentos existentes hoy en día, la intermitencia alcanza su límite práctico de eficacia cuando el intervalo entre las dosis se extiende a una semana.

De la experiencia obtenida con la quimioterapia intermitente sin rifampicina se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Los regímenes de dos veces a la semana con isoniazida en altas dosis (14–15 mg/kg) y estreptomicina (0,75–1 g) son sumamente eficaces, independientemente de que se los indique desde el inicio o después de una etapa quimioterápica intensiva inicial. Su eficacia en inactivadores de isoniazida lentos y rápidos es similar. Estos regímenes pueden ser altamente eficaces en pacientes con enfermedad diseminada y en poblaciones con una frecuencia alta de inactivadores rápidos.
- Un régimen semanal de isoniazida (15 mg/kg) y estreptomicina (1 g), después de una quimioterapia diaria inicial de cuatro semanas con isoniazida

y estreptomicina, se aproximó a la eficacia del régimen de dos veces a la semana; sin embargo, a diferencia de este último, fue sustancialmente inferior en los inactivadores rápidos y por lo tanto no puede recomendarse.

Regímenes intermitentes de corta duración

El desarrollo de la rifampicina y la pirazinamida impulsó la realización de estudios sobre regímenes intermitentes de corta duración. Al principio, los investigadores estudiaron regímenes con una etapa intensiva diaria seguida de una etapa de continuación intermitente. El riesgo de recaída es el indicador clave de la eficacia de un régimen. Muchos regímenes alcanzan casi un 100% de curación; las recaídas deben ser de menos de 5%. Una serie de estudios han demostrado que la quimioterapia intermitente después de una etapa intensiva diaria, que puede ser tan breve como dos semanas, es sumamente eficaz, siempre que se garantice la observación del tratamiento (cuadro 32).

También se ha hallado que la quimioterapia totalmente intermitente es sumamente eficaz (cuadro 33). El régimen totalmente oral de dos meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido por cuatro meses de isoniazida y rifampicina, se ha estudiado en regímenes diarios, parcialmente intermitentes y completamente intermitentes. Los regímenes completamente intermitentes, en los que la observación del tratamiento es más conveniente y factible para los trabajadores de la salud y los pacientes, alcanzan índices altos de eficacia terapéutica con tasas de recaída bajas (16). Tales regímenes se han empleado ahora extensamente con buenos resultados. También se ha observado que un régimen con rifampicina por seis meses, dos veces a la semana, después de dos semanas de quimioterapia diaria, es sumamente eficaz (17). Sin embargo, perder una dosis implica transformar el régimen en otro de frecuencia semanal, que es menos eficaz y posiblemente más tóxico por los efectos adversos mediados inmunológicamente. Las reacciones adversas a la rifampicina son más frecuentes en la quimioterapia semanal.

El Centro Colaborador para la Quimioterapia de la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud, de Praga, comunicó excelentes resultados (99%–100% de eficacia) en un estudio que presentó como una de sus características destacadas la flexibilidad de la organización del tratamiento (25, 26). Cada paciente podía elegir recibir la quimioterapia en el lugar más conveniente, como una clínica del tórax, el consultorio de un médico, el dispensario de una fábrica, un centro de salud o un hospital ubicado en el camino al trabajo. Cuando era menester, un promotor podía visitar el domicilio del paciente. El área era parcialmente rural y contaba con medios de transporte adecuados.

Cuadro 32

Estudios que emplearon quimioterapia parcialmente intermitente de corta duración

País o área	Año del estudio	Régimen ^a	No. de pacientes evaluados por recaída	Recaída en el seguimiento a los dos años (%)	Referencia
Madrás, ^b	1974	2HRZS/3H ₂ Z ₂ S ₂	129	5 ^c	7
India		2HRZS/5H ₂ Z ₂ S ₂	132	0 ^c	
	1974	2HRZS/4H ₂ Z ₂ S ₂	87	7	8
Hong Kong ^d		2HRZS/6H ₂ Z ₂ S ₂	87	3	
Madrás	1977	3HRZS/2H ₂ Z ₂ S ₂	187	4	8
Singapur	1978	2HRZS/4H ₃ R ₃	97	1	10
		1HRZS/5H ₃ R ₃	94	1	
		2HRZ/4H ₃ R ₃	109	1	
Polonia	1982	2SHRZ/4H ₂ R ₂	85	0	11
Singapur ^e	1983	2(HRZS)/4H ₃ R ₃	46	7	12
		2HRZS/4H ₃ R ₃	47	0	
		1(HRZS)/5H ₃ R ₃	42	5	
		1HRZS/5H ₃ R ₃	46	2	
		2(HRZ)/4H ₃ R ₃	40	8	
		2HRZ/4H ₃ R ₃	44	2	
Polonia	1984	2HRZ/4H ₂ R ₂	116	4	13
		2HRZS/4H ₂ R ₂	56	2	
Zaire ^f	1989	2HRZE/4H ₂ R ₂	119 (infectados por el VIH)	9	14
		2HRZE/9H ₂ R ₂	121 (infectados por el VIH)	2	
		2HRZE/4H ₂ R ₂	180 (infectados por el VIH)	5	
Estados Unidos ^g	1993	0,5HRZE/	293 (no infectados por el VIH)	0	15
		1,5H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ /4H ₂ R ₂			
		0,5HRZE/	50 (infectados por el VIH)	1	
		1,5H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ /7H ₂ R ₂			

^a H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, E = etambutol, S = estreptomicina. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de quimioterapia. El subíndice después de las letras denota la cantidad de dosis por semana.

^b Actualmente, Chennai.

^c Seguimiento de 18 meses.

^d Actualmente, Región Administrativa Especial de Hong Kong (China).

^e Las letras de fármacos entre paréntesis indican una combinación de dosis fijas; las letras sin paréntesis indican fármacos únicos.

^f Actualmente, República Democrática del Congo.

^g La mitad de los pacientes también recibieron levofloxacina durante la etapa intensiva.

Cuadro 33

Estudios que emplearon quimioterapia completamente intermitente de corta duración

País o área	Año del estudio	Régimen ^a	No. de pacientes evaluados por recaída	Recaída en el seguimiento a los dos años (%)	Referencia
Hong Kong ^b	1974	4H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /2H ₂ Z ₂ S ₂	71	6	8
		4H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₂ Z ₂ S ₂	83	1	
Sudáfrica	1975	6H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂	279	6	18
Hong Kong ^b	1977	6H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ S ₃	152	1	19
		6H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃	151	1	
		6H ₃ R ₃ E ₃ S ₃	166	8	
		6H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃	160	2	
Hong Kong ^b	1979	2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₃ R ₃ S ₃	220	3	20
		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /2H ₃ R ₃ S ₃	205	5	
		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₃ R ₃ Z ₃	208	3	
		2H ₃ R ₃ Z ₃ /4H ₃ R ₃ Z ₃	199	6	
Madrás, ^c India	1980	2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₂ R ₂ S ₂	111	2	21
		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₁ R ₁ S ₁	111	5	
		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4R ₂ H ₂	101	3	
		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4R ₁ H ₁	116	2	
		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₂ S ₂	151	3	
		2H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4H ₂ R ₂ S ₂	108	3	
		2H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4H ₁ R ₁ S ₁	117	4	
		2H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4R ₂ H ₂	102	6	
		2H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4R ₁ H ₁	109	7	
		2H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4H ₂ S ₂	155	10	
Islas Canarias ^d	1990	2H ₂ R ₂ Z ₂ (E ₂)/4H ₂ R ₂	80	3	22
Madrás, ^c India	1990	2H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ /4H ₂ R ₂	273	6	23
Haití	1990	2H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ /4H ₃ R ₃	129 (infectados por el VIH)	5	16
		2H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ /4H ₃ R ₃	211 (no infectados por el VIH)	2	
China	1991	2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₃ R ₃	300	3	24

^a H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, E = etambutol, S = estreptomicina. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de quimioterapia. El subíndice después de las letras denota la cantidad de dosis por semana.

^b Actualmente, Región Administrativa Especial de Hong Kong (China).

^c Actualmente, Chennai.

^d El etambutol se administró solo a pacientes con antecedentes de abandono del tratamiento.

El éxito del estudio se debió en gran medida a la excelente cooperación de los pacientes, que se logró merced a la adaptación de los servicios terapéuticos a sus necesidades. Esto fue altamente facilitado por el régimen quimioterápico intermitente. El tratamiento de la tuberculosis en la antigua Checoslovaquia fue, casi por completo, responsabilidad más bien de una amplia red de servicios especializados en tuberculosis para pacientes internados y ambulatorios, pero la participación de servicios de salud no especializados también fue sumamente importante. Además, el estudio demostró cómo los servicios generales de salud pueden participar en forma creciente en la atención de pacientes tuberculosos y son capaces de relevar de esta responsabilidad a los servicios especializados.

Referencias bibliográficas

1. Canetti G, Grumbach F, Grosset J. Long-term, two-stage chemotherapy of advanced experimental murine tuberculosis with intermittent regimes during the second stage. *Tubercle*, 1963, 44:236-240.
2. Dickinson JM, Mitchison DA. *In vitro* studies on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 1966, 47: 370-380.
3. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1976, 6:771-781.
4. Grumbach F et al. Late results of long-term intermittent chemotherapy of advanced, murine tuberculosis: limits of the murine model. *Tubercle*, 1967, 48:11-26.
5. A concurrent comparison of intermittent (twice-weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1964,31:247-271.
6. A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1970, 43:143-206.
7. Santha T et al. Treatment of pulmonary tuberculosis with short-course chemotherapy in South India - 5-year follow up. *Tubercle*, 1989, 70:229-234.
8. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle*, 1979, 60:201-210.
9. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27-33.
10. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 137:1339-1342.
11. Snider DE et al. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months. A comparison study in Poland. *American Review of Respiratory Disease*, 1982, 125:265-267.
12. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:707-712.

13. Snider DE et al. Supervised six-month treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using HRZ with or without streptomycin. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:1091–1094.
14. Perriëns J et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332: 779–784.
15. el-Sadr WM et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 26:1148–1158.
16. Chaisson RE et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 154:1034–1038.
17. Cohn DL et al. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A thrice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Annals of Internal Medicine*, 1990, 112:407–415.
18. Bechan S et al. Directly observed therapy for tuberculosis given twice weekly in the workplace in urban South Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:704–707.
19. Controlled trial of 4 three-times weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the results up to 24 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Tubercle*, 1982, 63:89–98.
20. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:700–706.
21. Balasubramanian R. Fully intermittent six month regimens for pulmonary tuberculosis in South India. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1991, 38:51–53.
22. Caminero JA et al. Evaluation of a directly observed six-month fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax*, 1996, 51:1130–1133.
23. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
24. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.
25. A comparative study of daily and twice-weekly continuation regimens of tuberculosis chemotherapy, including a comparison of two durations of sanatorium treatment. 1. First report: the results at 12 months. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:573–593.
26. Polansky F, Vodrazkova A, Viznerova A. International cooperative tuberculosis chemotherapy studies in Czechoslovakia. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:403–408.

28. ¿Cuál es la dosificación de los fármacos en los tratamientos diarios e intermitentes?

*H. Rieder*¹

El cuadro 34 muestra la dosificación actual de los fármacos antituberculosos según estipula la OMS (1), en mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (UICTR) (3) no recomiendan el empleo de la quimioterapia

Cuadro 34

Dosificaciones de fármacos antituberculosos en mg/kg de peso corporal^a

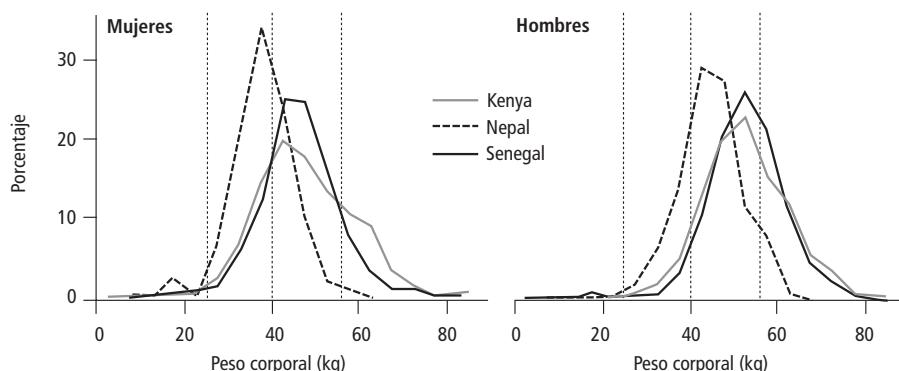
Fármaco	Dosificación diaria, mg/kg (gama)		
	Quimioterapia diaria	Quimioterapia tres veces por semana	Quimioterapia dos veces por semana ^b
Isoniazida	5 (4–6)	10 (8–12)	15 (13–17)
Rifampicina	10 (8–12)	10 (8–12)	10 (8–12)
Pirazinamida	25 (20–30)	35 (30–40)	50 (40–60)
Estreptomicina	15 (12–18)	15 (12–18)	15 (12–18)
Etambutol	15 (13–17)	30 (25–35)	45 (40–50)
Tioacetazona	2,5 (2–3)	NA	NA

^a Fuente: referencias 1 y 2.

^b No recomendado por la OMS y la UICTER porque no tomar una dosis determina una quimioterapia insuficiente y un riesgo mayor de toxicidad.

¹ Funcionario Médico, División Tuberculosis, Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar, París, Francia.

Figura 12

Distribución del peso corporal en pacientes con baciloscopia positiva en Kenya, Nepal y Senegal^a

^a Fuente: referencia 3.

intermitente dos veces por semana porque la pérdida de una de las dosis supone un tratamiento insuficiente y mayor riesgo de toxicidad.

En la práctica, sin embargo, se ha visto que es útil emplear dosificaciones basadas en una gama de pesos para facilitar la prescripción de fármacos desde el punto de vista de la cantidad de comprimidos. El peso de los pacientes tuberculosos difiere en los diferentes países, como se observa en la figura 12. La gama de pesos, evidenciada por la línea vertical entrecortada, según recomienda la UICTER (2) puede, por ende, requerir ser adaptada por los países para asegurar que la mayor proporción posible de pacientes reciba la dosificación correcta.

Alternativamente, se puede emplear una dosis única adecuada para la mayor parte de los pacientes, como en el Programa Antituberculoso Revisado de la India (4). Los niños y los pacientes con muy bajo peso corporal reciben dosis ajustadas individualmente, y a los pacientes con peso corporal alto se les administran píldoras adicionales. Esto posibilita el uso de cajas de tratamiento preembaladas, que facilitan el manejo del fármaco.

Referencias bibliográficas

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.220).
2. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

TRATAMIENTO

3. Enarson DA et al. *Management of tuberculosis: a guide for low-income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
4. India 1997. *Revised National Tuberculosis Control Programme. Technical Guidelines for Tuberculosis Control*. New Delhi, Central TB Division, Directorate General of Health Services.

29. ¿Qué datos respaldan las recomendaciones sobre dosificación de fármacos antituberculosos?

H. Rieder¹

Es preciso que los fármacos antituberculosos actúen en la menor concentración que pueda inhibir el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Esta concentración se denomina concentración inhibitoria mínima (CIM) del antimicrobiano y se determina in vitro probando numerosas cepas salvajes para determinar la CIM que inhibe a la mayor parte de ellas. Dado que se trata de una experiencia de laboratorio, la técnica influye sobre los resultados. Por lo tanto, los valores de la CIM son diferentes según se los determine en medios con huevo, caldo o agar.

La dosis máxima que por lo general no conduce a reacciones tóxicas se determina in vivo. Si la concentración máxima que puede alcanzarse en el suero sin que se produzcan reacciones tóxicas es menor que la CIM in vitro, el fármaco no puede emplearse. Si la concentración máxima que puede alcanzarse supera largamente a la CIM, existe un gran margen terapéutico; si solo es ligeramente superior a la CIM, el margen es estrecho.

Un tercer elemento relevante, además de la CIM y la concentración sérica máxima, es el período durante el cual los valores séricos del fármaco se mantienen por encima de la CIM. Esto depende de la semivida del compuesto. La concentración sérica del fármaco debe permanecer por sobre la CIM por cierto lapso mínimo de modo de ejercer su acción contra *M. tuberculosis*. Este tiempo mínimo varía de un compuesto a otro.

Más importante que la CIM es la concentración bactericida mínima (CBM), la concentración en la cual el fármaco mata al microorganismo. La CBM es siempre superior a la CIM y la relación CBM/CIM varía con los diferentes fármacos.

La dosis máxima tolerable de un compuesto, y por ende la concentración sérica máxima, se determina en la práctica clínica; el efecto terapéutico real

¹ Funcionario Médico, División Tuberculosis, Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar, París, Francia.

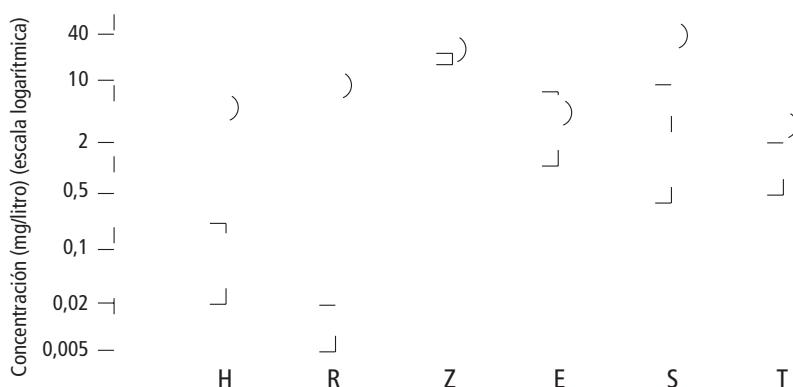
de un fármaco se establece en ensayos clínicos controlados. El problema es determinar la menor dosis (para minimizar la frecuencia de las reacciones tóxicas) que produce una concentración sérica superior a la CIM (o, mejor, a la CBM).

Por ejemplo, un ensayo en el África Oriental estudió si aumentar la dosis de isoniazida de 300 mg a 450 mg en combinación con tioacetazona mejoraba la eficacia del régimen (1). No lo hizo. Además, la toxicidad atribuible a la isoniazida no fue distinta para las dos dosificaciones de este estudio, pero la información que surge de otros estudios indica que la toxicidad de la isoniazida aumenta con la dosis. Se determinó que la dosis diaria óptima de isoniazida es 300 mg. También se determinó la dosis óptima de estreptomicina (2): para la quimioterapia prolongada, se observó que 0,75 g eran tan eficaces como 1 g. La dosis menor tuvo una potencia similar para prevenir la aparición de resistencia a la isoniazida y garantizar la conversión del esputo, pero ocasionó menos frecuentemente daño vestibular. Este tipo de evaluación: hallar un equilibrio entre la toxicidad y el margen terapéutico máximo, se ha realizado con todos los fármacos antituberculosos y constituye el fundamento de las recomendaciones actuales sobre dosificación.

Figura 13

Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) y concentraciones séricas máximas de isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E), estreptomicina (S) y tioacetazona (T)^a

Los círculos indican la concentración sérica máxima in vivo; las líneas, el margen de las CIM determinadas in vitro en diferentes estudios.



^a Fuente: referencias 3-8.

Un resumen de la relación entre la CIM y la concentración sérica máxima de los seis fármacos antituberculosos esenciales muestra que el margen terapéutico es grande para la isoniazida y la rifampicina, y pequeño para los demás (figura 13) (3-8).

Referencias bibliográficas

1. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa. Fourth investigation: the effect of increasing the dosage of isoniazid. *Tuberclle*, 1966, 47:315-339.
2. Johnston RN et al. Prolonged streptomycin and isoniazid for pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1964, 1:1679-1683.
3. Peloquin CA et al. Pharmacokinetics of isoniazid under fasting conditions, with food, and with antacids. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:703-710.
4. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics*, 1978, 3:108-127.
5. Pähkla R et al. Comparative bioavailability of three different preparations of rifampicin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1999, 24:219-225.
6. Davidson PT, Hanh LQ. Antituberculosis drugs. *Clinics in Chest Medicine*, 1986, 7:425-438.
7. Grosset J, Benhassine M. La thiacétazone (TB1): données expérimentales et cliniques récentes. [Tioacetazona (Tb-1): datos experimentales y clínicos recientes.] *Advances in Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 1970, 17:107-153.
8. Zierski M. Pharmacology, toxicology and clinical use of pyrazinamide. *Praxis und Klinik der Pneumologie*, 1981, 35:1075-1105.

30. ¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia?¹

*T. Santha*²

Los regímenes de corta duración logran la conversión del esputo dentro del lapso de dos a tres meses en la mayor parte de los pacientes. Muchos regímenes alcanzan una respuesta favorable, definida por la negatividad del cultivo al final de la quimioterapia, de entre 97% y 100%. La dificultad, sin embargo, ha radicado en identificar los regímenes prácticos con tasas de recaída bajas (<5%).

Tuberculosis pulmonar con esputo positivo

Varios estudios han demostrado que un régimen de seis meses con rifampicina en toda su extensión y pirazinamida en la etapa intensiva es sumamente eficaz en la quimioterapia de la tuberculosis con esputo positivo (cuadro 35).

Estos regímenes son 100% eficaces al final del tratamiento en pacientes con microorganismos inicialmente sensibles; la tasa de recaída durante un período de seguimiento de dos años fue de 0% a 7%.

Los estudios efectuados en el África Oriental han demostrado que, si la rifampicina se administra solo en la etapa intensiva, el régimen debe durar ocho meses (cuadro 36): los regímenes de seis meses con una etapa de continuación que no incluye rifampicina presentan una tasa de recaída de 7% a 18%, mientras que los regímenes de ocho meses tiene una tasa de recaída de 0% a 7%. Una tasa de recaída similar (5%) se comunicó con isoniazida diaria y etambutol durante seis meses en la etapa de continuación (12).

En los primeros estudios, los fármacos se administraban diariamente durante todo el tratamiento o, al menos, en su etapa intensiva inicial. Los estudios realizados en el Centro de Investigación de la Tuberculosis, de Madrás (actualmente, Chennai) y Hong Kong (actualmente, la Región

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Directora Adjunta, Centro de Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

Cuadro 35

Duración de la quimioterapia para la tuberculosis pulmonar baciloscopíicamente positiva con rifampicina en la etapa de continuación

País o área	Año del estudio	Régimen ^a	Duración del tratamiento (meses)	No. de pacientes evaluados	Tasa de recaída hasta los dos años (%)	Referencia
África	1972	2HRZS/4H ₂ Z ₂ S ₂	6	159	4	1, 2
	1978	2HRZS/4HR	6	166	3	3, 4
Hong Kong ^b	1974	2HRZS/4H ₂ Z ₂ S ₂	6	87	7	5, 6
Singapur	1973	2HRZS/4HRZ	6	78	0	7-9
		2HRZS/4HR	6	80	2	
	1978	2HRZS/4H ₃ R ₃	6	97	1	10-11
		2HRZ/4H ₃ R ₃	6	109	1	

^a H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, S = estreptomicina. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de quimioterapia. El subíndice después de las letras expresa la cantidad de dosis por semana.

^b Actualmente, Región Administrativa Especial de Hong Kong (China).

Cuadro 36

Duración de la quimioterapia para la tuberculosis pulmonar baciloscopíicamente positiva sin rifampicina en la etapa de continuación^a

País o área	Año del estudio	Régimen ^b	Duración del tratamiento (meses)	No. de pacientes evaluados	Tasa de recaída hasta los dos años (%)	Referencia
África	1972	2HRZS/4HT	6	179	7	1, 2
	1974	2HRZS/4HT	6	75	13	13, 14
		2HRZS/6HT	8	81	0	
		1HRZS/5HT	6	79	18	
		1HRZS/7HT	8	58	7	
Madrás, ^c India	1997	2HRZE/6HE	8	305	5	12

^a Fuente: referencia 12.

^b H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, E = etambutol, S = estreptomicina, T = tioacetazona. El número que precede a las letras expresa la cantidad de meses de quimioterapia.

^c Actualmente, Chennai.

Administrativa Especial de Hong Kong [China]) (3) han demostrado que los regímenes totalmente intermitentes presentan una potencia similar, con casi 100% de eficacia al final de la quimioterapia, que la tasa de recaída posterior es de 2% a 7% y que la reducción de las reacciones adversas es significativa (cuadro 37).

Cuadro 37

Quimioterapia intermitente de corta duración^a

País o área	Año del estudio	Régimen ^b	Duración del tratamiento (meses)	No. de pacientes evaluados	Tasa de recaída pasados dos años (%)	Referencia
Hong Kong ^c	1974	4H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /2H ₂ Z ₂ S ₂	6	71	6	5, 6
Madrás, ^d	1980	2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₃ R ₃ S ₃	6	220	3	
India		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4H ₂ R ₂ S ₂	6	111	2	15, 16
		2H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ /4R ₂ H ₂	6	101	3	
		2H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4H ₂ R ₂ S ₂	6	108	3	
		2H ₂ R ₂ Z ₂ S ₂ /4R ₂ H ₂	6	102	6	
	1995	2H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ /4H ₂ R ₂	6	519	7	

^a Fuente: referencia 3.^b H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, S = estreptomicina, E = etambutol. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de quimioterapia. El subíndice después de las letras expresa la cantidad de dosis por semana.^c Actualmente, Región Administrativa Especial de Hong Kong (China).^d Actualmente, Chennai.

Como indican los estudios que se resumen aquí, la quimioterapia de los pacientes con esputo positivo y diagnóstico reciente debe ser diaria o intermitente durante de seis a ocho meses; la quimioterapia por ocho meses es necesaria si en la etapa de continuación no se emplea rifampicina (5). La etapa intensiva debe durar por lo menos dos meses.

Tuberculosis pulmonar con baciloscopía de esputo negativa

La duración óptima de la quimioterapia de pacientes con baciloscopía negativa se investigó en un estudio realizado en Hong Kong. Los pacientes con cinco frotis negativos para bacilos ácido-alcohol resistentes y radiografía compatible con tuberculosis fueron tratados durante dos o cuatro meses con un régimen HRZS (cuadro 38). Las tasas de recaída fueron mayores con tratamientos de dos a tres meses de duración y la conclusión del estudio fue que los pacientes con baciloscopía negativa necesitan por lo menos cuatro meses de tratamiento. No obstante, por motivos de homogeneidad y para contar con un margen de seguridad, la OMS recomienda regímenes de seis meses para la tuberculosis pulmonar con frotis de esputo negativo.

Resultados del acortamiento adicional de la duración de la quimioterapia

Dos grupos de investigadores de Francia y la India, que estudiaban una menor duración para la quimioterapia de la tuberculosis pulmonar, probaron

Cuadro 38

Duración de la quimioterapia para la tuberculosis pulmonar inicialmente con frotis negativo, en Hong Kong^{a,b}

Año del estudio	Estado inicial del cultivo	Régimen ^c	Duración del tratamiento (meses)	No. de pacientes evaluados	Tasa de recaída pasados dos años (%)	Referencia
1976	Negativo	Sin tratamiento	–	176	40	17-19
		2HRZS	2	165	4	
		3HRZS	3	162	2	
		3PHS/H ₂ S ₂	12	160	0	
	Positivo	2HRZS	2	72	15	
		3HRZS	3	69	9	
		2PHS/H ₂ S ₂	12	68	0	
	1978	3HRZS	3	364	1	20
		3H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃	3	345	1	
		4H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃	4	325	1	
		4HRZS	4	157	3	
		4H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃	4	136	3	
		6H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃	6	166	4	

^a Fuente: referencias 18-20.^b Actualmente, Región Administrativa Especial de Hong Kong (China).^c H = isoniazida, P = protonamida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, S = estreptomicina. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de quimioterapia. El subíndice después de las letras expresa la cantidad de dosis por semana.

regímenes diarios de tres meses de duración (90 dosis de HRZS) (cuadro 39). Un régimen de HRZS administrado diariamente por tres meses en la India alcanzó casi 100% de conversión del cultivo a los tres meses, pero 20% de los pacientes presentaron una recaída confirmada bacteriológicamente (23). Cuando se administraron dosis menores por un período mayor, tres veces por semana durante dos meses (27 dosis) seguidas por dos veces a la semana durante cuatro meses (36 dosis), totalizando 63 dosis en seis meses, las tasas de recaída fueron de 4% a 6%. Por lo tanto, lo que importa, más que la cantidad de dosis, es el período durante el cual se administran los fármacos (15, 16).

Del mismo modo, los regímenes de cuatro meses estudiados en Singapur también presentaron tasas de recaída altas (8%-16%) (7-9). Dos regímenes de cinco meses (2HRZS/3HZS y 3HRZS/2H₂Z₂S₂) probados en Madrás fueron eficaces y presentaron tasas de recaída bajas (4%-5%). Sin embargo, este es el único estudio que investigó regímenes de cinco meses y los resultados aceptables solo se lograron mediante el empleo de estreptomicina durante los cinco meses de tratamiento.

Cuadro 39

Menor duración de la quimioterapia para la tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva

País o área	Año del estudio	Régimen ^a	Duración del tratamiento (meses)	No. de pacientes evaluados	Tasa de recaída pasados dos años (%)	Referencia
Singapur	1973	2HRZS/2HRZ	4	79	11	7-9
		2HRZS/2HR	4	77	8	
África	1976	2HRZS/2HRZ	4	104	16	21, 22
		2HRZS/2HR	4	104	11	
Madrás, ^b	1977	3HRZS	3	200	20	23, 24
India	1974	2HRZS/3H ₂ Z ₂ S ₂	5	129		25, 26
	1977	3HRZS/2H ₂ Z ₂ S ₂	5	187	4	23

^a H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, S = estreptomicina. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de quimioterapia. El subíndice después de las letras expresa la cantidad de dosis por semana.

^b Actualmente, Chennai.

Por lo tanto, no existe al momento un régimen práctico de menos de seis meses de duración que haya arrojado resultados aceptables en la tuberculosis con baciloscopia positiva.

¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia sin rifampicina, normalizada?

Existen situaciones en las que no se dispone de rifampicina o en las que no se puede administrar rifampicina y pirazinamida a un paciente. Antes de que estos dos fármacos estuvieran disponibles, la quimioterapia se realizaba durante períodos prolongados. Para pacientes que de entrada presentan tuberculosis con baciloscopia positiva, prácticamente todos los regímenes eficaces alcanzan la inactividad bacteriológica dentro de los seis meses del inicio del tratamiento. Sin embargo, la recaída se produce en cerca de un cuarto de los casos tratados con estreptomicina, isoniazida y tioacetazona diariamente durante seis meses (cuadro 40).

Por otra parte, existen indicios convincentes de que más de 18 meses de buen tratamiento produce pocos, si es que los produce, beneficios adicionales en cuanto a la eficacia de la quimioterapia o la prevención de las recaídas (6).

En estudios realizados en África Oriental, el agregado de un suplemento inicial de estreptomicina al régimen básico de tioacetazona más isoniazida diarias durante ocho semanas arrojó una tasa de eficacia de 96%; la aparición de resistencia fue rara entre los pacientes en los que fracasó el tratamiento.

Cuadro 40**Duración de la quimioterapia cuando no se emplea rifampicina**

País o área	Año del estudio	Régimen ^a	Duración del tratamiento (meses)	No. de pacientes evaluados	Tasa de recaída pasados dos años (%)	Referencia
África Oriental	1970	6HTS	6	104	22	27, 28
		6HS	6	112	29	
		2HTS/16HT	18	133	3	28
Madrás, ^b India	1962	12HT	12	72	19	29
		12HP	12	454	17	
		12EHE	12	107	16	
		12H ₂ S	12	199	9	

^a H = isoniazida, P = protoniamida, Z = pirazinamida, E = etambutol, S = estreptomicina, T = tioacetazona. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de quimioterapia. El subíndice después de las letras expresa la cantidad de dosis por semana.

^b Actualmente, Chennai.

Cuadro 41**Respuesta a la quimioterapia diaria con estreptomicina más isoniazida y tioacetazona (STH) durante 2, 4 y 8 semanas, seguidas de una etapa de continuación con isoniazida más tioacetazona: evaluación al año^a**

País o área	Duración de la etapa inicial (STH)	No. de pacientes tratados	Porcentaje de pacientes con respuesta bacteriológica favorable	Porcentaje de pacientes con resistencia a la isoniazida	Referencia
África Oriental	8 semanas	162	96	3	30
4 semanas	94	5			
	2 semanas	161	90	10	
Ninguna ^b		147	88	10	

^a Fuente: referencia 1.

^b Tioacetazona más isoniazida, sin suplemento inicial.

Dos semanas de quimioterapia intensiva inicial produjeron una tasa de fracasos de 10%, todos con microorganismos resistentes a la isoniazida. La respuesta bacteriológica en pacientes que recibieron un suplemento inicial de estreptomicina durante cuatro semanas fue solo ligeramente (2%) menos favorable que en quienes lo recibieron durante ocho semanas (cuadro 41).

Los investigadores llegaron a la conclusión de que era deseable suplementar el régimen diario de tioacetazona-isoniazida con estreptomicina, preferentemente

durante las primeras ocho semanas de quimioterapia; si esto no era posible, el objetivo debía ser administrar el suplemento de estreptomicina las primeras cuatro semanas.

Otros estudios llevados a cabo en Madrás y Singapur mostraron que agregar dos semanas a la etapa intensiva inicial no proporcionaba beneficio adicional alguno a los resultados generales de los regímenes (31, 32). En un estudio realizado en la antigua Checoslovaquia (33) se investigó el papel de tres fármacos durante la etapa intensiva en un régimen totalmente intermitente y se halló que extender la etapa a 13 semanas no producía ventajas (98% y 99%, respectivamente). Por lo tanto, la duración óptima de la etapa intensiva en una quimioterapia convencional es de ocho semanas.

Referencias bibliográficas

1. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. East African/British Medical Research Councils. *Lancet*, 1974, 2:237-240.
2. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 114:471-475.
3. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1983, 64:153-166.
4. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: final report. East and Central African/British Medical Research Council Fifth Collaborative Study. *Tubercle*, 1986, 67:5-15.
5. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. First report. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 118:219-228.
6. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 24 months. *Tubercle*, 1979, 60:201-210.
7. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1979, 119:579-585.
8. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:779-783.
9. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle*, 1981, 62:95-102.
10. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 137:1147-1150.
11. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:374-378.
12. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:509-517.

13. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis: first report. Third East African/British Medical Research Councils study. *American Review of Respiratory Disease*, 1978, 118:39–48.
14. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*, 1980, 61:59–69.
15. Balasubramanian R. Fully intermittent 6 months regimen for pulmonary tuberculosis in South India. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1991, 38:51–53.
16. Tuberculosis Research Centre. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
17. Sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis: controlled trial of 3-month and 2-month regimens of chemotherapy. *Lancet*, 1979, 1:1361–1364.
18. A controlled trial of a 2-month, 3-month, and 12-month regimens of chemotherapy for sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: the results at 30 months. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1981, 124:138–142.
19. A controlled trial of 2-month, 3-month, and 12-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 60 months. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:23–28.
20. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 139:871–876.
21. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. East African and British Medical Research Councils. *Lancet*, 1978, 2:334–338.
22. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. Second report of the 4th study. East African/British Medical Research Councils Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1981, 123:165–170.
23. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.
24. Balasubramanian R et al. Five year results of a 3-month and two 5-month regimens for the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle*, 1990, 71:253–258.
25. Study of chemotherapy regimens of 5 and 7 months' duration and the role of corticosteroids in the treatment of sputum-positive patients with pulmonary tuberculosis in South India. *Tubercle*, 1983, 64:73–91.
26. Santha T et al. Treatment of pulmonary tuberculosis with short course chemotherapy in South India – 5-year follow up. *Tubercle*, 1989, 70:229–234.
27. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. East African-British Medical Research Councils. *Lancet*, 1974, 2:237–240.
28. Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1977, 116:3–8.
29. Tripathy SP. Relapse in tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 1981, 28:45–57.

30. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis in East Africa—fifth investigation. A co-operative study in East African hospitals, clinics and laboratories with the collaboration of the East African and British Medical Research Councils. *Tubercle*, 1970, 51:123–151.
31. Controlled comparison of oral twice-weekly and oral daily isoniazid plus PAS in newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1973, 2:7–11.
32. Lee SK. A Singapore study of intermittent regimens plus isoniazid for pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1976, 51:109–113.
33. Polansky F, Vodrazkova A, Viznerova A. International cooperative tuberculosis chemotherapy studies in Czechoslovakia. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1974, 49:403–408.

31. ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes de los fármacos antituberculosos de primera línea y cuál es el procedimiento para la reintroducción de los fármacos?

A. Harries¹

Isoniazida (1-3)

Efectos adversos

- Erupción cutánea.
- Somnolencia y letargo.
- Neuropatía periférica (parestesias, hipoestesia y dolor en las extremidades).
- Hepatitis.

Efectos adversos poco frecuentes

- Convulsiones, pelagra, artralgias, anemia, reacciones lupoides.

Por menores de la atención

- De la erupción cutánea: véase luego.
- Del letargo: tranquilizar al paciente.
- De la neuropatía periférica: puede prevenirse con vitamina B6 (piridoxina), 10 mg diarios, o el complejo vitamínico B. Cuando el cuadro ya está establecido, la piridoxina se debe indicar en dosis superiores, 50–75 mg diarios.
- De la hepatitis: véase luego.

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

Rifampicina

Efectos adversos

- Reacciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos).
- Hepatitis.
- Reacciones cutáneas generalizadas.
- Púrpura trombocitopénica.
- Con la dosificación intermitente: “síndrome de tipo gripal”.

Efectos adversos poco frecuentes

- Osteomalacia, colitis seudomembranosa, crisis seudoadrenal, insuficiencia renal aguda, choque, anemia hemolítica.

La rifampicina puede provocar síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Estos síntomas se producen inmediatamente después de la administración y pueden durar varias horas. A su vez, el síndrome de tipo gripal consta de fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea y dolores óseos.

La rifampicina es un poderoso inductor enzimático y puede por ende reducir las concentraciones séricas de otros fármacos que el paciente esté recibiendo. Esto es particularmente importante en las mujeres que toman anticonceptivos orales. Se debe advertir a los pacientes que la rifampicina tiñe todas las secreciones orgánicas (orina, lágrimas, semen y sudor) de color rojo o naranja.

Parte de la atención

- De las reacciones gastrointestinales: se debe tranquilizar al paciente. Si la intolerancia gastrointestinal es lo suficientemente intensa como para poner en riesgo la continuidad del tratamiento, suspender la rifampicina por tres o cuatro tomas, emplear tratamiento sintomático (por ejemplo, metoclopramida como antiemético), o, como último recurso, administrarla con pequeñas cantidades de alimento puede permitir la administración continua del fármaco en casi todos los pacientes (1). La ingestión simultánea de comida reduce ligeramente la absorción de rifampicina, pero esto es largamente preferible a su suspensión completa.
- De la hepatitis y las reacciones cutáneas: véase luego.
- De los efectos adversos como la púrpura trombocitopénica, el choque, la insuficiencia renal aguda y la anemia hemolítica: se debe suspender inmediatamente el fármaco y nunca más volver a usarlo.
- Del síndrome de tipo gripal: modificar la frecuencia de la administración, de intermitente a diaria, puede frenar el cuadro.

Pirazinamida

Efectos adversos

- Artralgias.
- Hepatitis.

Efectos adversos poco frecuentes

- Reacciones gastrointestinales, reacciones cutáneas, anemia sideroblástica.

La pirazinamida puede provocar artralgias por inhibición de la excreción tubular de ácido úrico y las concentraciones altas del metabolito pueden causar gota. Se ha observado hepatotoxicidad grave cuando los regímenes con rifampicina y pirazinamida se emplean para la infección tuberculosa latente.

Parte menor de la atención

- De la afectación articular: el tratamiento simple con analgésicos por lo general minimiza los síntomas. La indometacina se puede emplear en los casos más graves. Si se produce gota franca, se debe emplear colquicina. La artralgia es mucho menos común con el esquema de quimioterapia tres veces por semana. La elevación asintomática de la uricemia es previsible y no requiere cambios en la medicación ni la administración de otros medicamentos.
- De la hepatitis: véase luego.

Etambutol

Efectos adversos

- Neuritis retrobulbar: el principal efecto adverso.

Efectos adversos poco frecuentes

- Reacciones cutáneas generalizadas, artralgias, neuropatía periférica y, muy raramente, hepatitis.

Nota: el etambutol puede producir trastornos visuales (daltonismo, visión borrosa y disminución de la agudeza visual). Sin embargo, la toxicidad depende de la dosis y rara vez se produce cuando se administran 15 mg/kg de peso corporal diarios o 25 mg/kg de peso corporal tres veces por semana.

Pormenores de la atención

- Es de buena práctica realizar un examen básico de la agudeza visual antes de comenzar el tratamiento con etambutol. Se ha de advertir a todos los pacientes que deben efectuarse un examen oftalmológico si aparecen síntomas visuales. La alteración visual por lo general desaparece a las pocas semanas de suspender el fármaco. Algunos programas incluyen exámenes mensuales para descartar el daltonismo (por ejemplo, las pruebas de Ishihara), pero no se ha demostrado su utilidad.

Estreptomicina*Efectos adversos menores*

- Dolor, erupción cutánea e induración en el sitio de la inyección.
- Hipoestesia perioral y hormigueo inmediatamente después de la inyección.

Efectos adversos mayores

- Hipersensibilidad cutánea.
- Lesión de los nervios auditivo y vestibular del paciente y, en la embarazada, también del feto.
- Lesión renal.

Pormenores de la atención

- De los efectos adversos menores: tranquilizar al paciente.
- De la hipersensibilidad cutánea: véase luego.
- De la lesión de los nervios auditivo y vestibular, y la lesión renal: el riesgo aumenta con la dosis y la edad. La dosis no debe exceder los 15–20 mg/kg y debe ser reducida en los pacientes de 45 años o más. La lesión del sistema auditivo y vestibular por lo general se produce en los dos primeros meses y se manifiesta por acufenos, vértigo, ataxia y sordera. El cuadro es reversible si se disminuye la dosis del fármaco o se lo suspende. Las tomas intermitentes (por ejemplo, tres veces a la semana) presentan menor probabilidad de causar toxicidad grave.

Tioacetazona*Efectos adversos comunes*

- Erupción cutánea, a veces con afectación de las mucosas.

Efectos adversos poco frecuentes

- Insuficiencia hepática aguda, agranulocitosis. Dermatitis exfoliativa, que puede ser fatal, y es más común en los infectados por el VIH.

Por menores de la atención

- Si aparece una erupción cutánea u otro signo de hipersensibilidad, se debe suspender todo el tratamiento y la tioacetazona nunca debe volver a emplearse. Una vez que los síntomas desaparecen se la puede reemplazar con etambutol. Debido a la mayor frecuencia de toxicidad en los individuos infectados por el VIH, la tioacetazona no se debe emplear en quienes se sospecha la infección o en áreas en las que su prevalencia es alta (véase “¿Cuáles son las ventajas de la tioacetazona como coadyuvante de la isoniazida y cuál es la eficacia del tratamiento con isoniazida más tioacetazona?”, página 182). Para el tratamiento de la sensibilidad cutánea véase luego.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad generalizada a los fármacos antituberculosos***Reacciones cutáneas******Prurito sin exantema o con erupción leve***

Si el paciente (que no recibe tioacetazona, véase antes) refiere prurito sin erupción o prurito con un exantema leve, se puede intentar el tratamiento sintomático con antihistamínicos y continuar la quimioterapia antituberculosa. No obstante, se debe monitorear al paciente en cada dosis posterior de fármacos antituberculosos.

Prurito con erupción moderada o grave

Si se produce un exantema moderado o grave, se debe suspender todo el tratamiento.

Tratamiento de la erupción cutánea grave

Si el exantema es grave o si existen indicios de afectación mucosa, hipotensión o enfermedad grave se debe instituir tratamiento con corticosteroides. Se debe administrar prednisolona oral, 40–60 mg diarios, hasta que se produzca la respuesta; luego se debe reducir la dosis gradualmente en los días subsiguientes según la respuesta del paciente. La quimioterapia antituberculosa se debe suspender hasta que la reacción remita por completo.

Reintroducción de los fármacos antituberculosos

Una vez que la reacción ha remitido, se pueden reintroducir los fármacos según el siguiente esquema:

Día Fármaco, dosis

- 1 Isoniazida 50 mg
- 2 Isoniazida 300 mg
- 3 Rifampicina-isoniazida (RH) (medio comprimido)
- 4 Rifampicina-isoniazida (RH) (un comprimido)
- 5 Rifampicina-isoniazida (RH) (dosis completa)
- 6 Régimen del día 5 + pirazinamida (medio comprimido)
- 7 Régimen del día 5 + pirazinamida (un comprimido)
- 8 Régimen del día 5 + pirazinamida (dosis completa)
- 9 Régimen del día 8 + etambutol (medio comprimido)
- 10 Régimen del día 8 + etambutol (un comprimido)
- 11 Régimen del día 8 + etambutol (dosis completa)
- 12 Dosis completa de rifampicina-isoniazida + pirazinamida + etambutol

La isoniazida y la rifampicina son los fármacos que menos probablemente producirán una reacción y se los debe reintroducir primero. Los fármacos del final de la lista son los que más probablemente provocarán una reacción. Si la reacción cutánea inicial fue grave, se deben administrar dosis iniciales de provocación pequeñas. Si el paciente recomienza una quimioterapia antituberculosa adecuada (por ejemplo, isoniazida, rifampicina y pirazinamida), no es aconsejable realizar una nueva provocación con el fármaco problema (por ejemplo, estreptomicina).

Hepatitis medicamentosa*Características que indican la necesidad de suspender la medicación*

Durante las primeras semanas de quimioterapia se producen aumentos asintomáticos y pasajeros de las transaminasas hepáticas séricas. No es menester interrumpir o modificar el tratamiento a menos que exista anorexia, malestar general, vómitos o ictericia clínicamente manifiesta. Las características clínicas de alarma son vómitos persistentes, alteración del grado de conciencia y signos de hemorragia —todas ellas sugieren insuficiencia hepática aguda inminente y requieren la suspensión inmediata de los medicamentos antituberculosos—.

Tratamiento de la ictericia y otras características graves

Si se produce ictericia o cualquier otra característica clínica sugestiva de insuficiencia hepática aguda se deben suspender todos los fármacos hasta que la

ictericia o los síntomas hepáticos se hayan resuelto y las enzimas hepáticas hayan returnedo a los valores basales. Si no se pueden medir las enzimas hepáticas, es recomendable esperar dos semanas después de que la ictericia haya desaparecido antes de reiniciar la quimioterapia. Se deben descartar otras causas de hepatitis.

Reintroducción de los fármacos antituberculosos

Una vez que la hepatitis se ha resuelto, se puede reintroducir el mismo régimen medicamentoso, ya sea gradualmente o de una vez. Sin embargo, si la hepatitis ha sido potencialmente letal y no fue de etiología vírica, probablemente es más seguro emplear el régimen con estreptomicina, isoniazida y etambutol.

Enfoque sintomatológico para el manejo de las reacciones medicamentosas

Efectos adversos menores que no requieren suspender la quimioterapia

Síntomas	Fármaco	Manejo
Dolor abdominal, náuseas	Relacionados con la rifampicina	Tranquilizar al paciente
Sensación urente en los pies	Relacionada con la neuropatía periférica por isoniazida	Continuar la isoniazida y administrar 50–75 mg de piridoxina diarios; las dosis mayores de piridoxina pueden interferir la acción de la isoniazida
Somnolencia	Relacionada con la isoniazida	Tranquilizar al paciente
Molestias gastrointestinales	Cualquier medicamento oral	Tranquilizar al paciente; administrar los fármacos con menos agua; administrar los fármacos durante un período más prolongado (por ejemplo, 20 minutos); administrar los fármacos con una pequeña cantidad de alimento; si todo lo anterior fracasa, administrar antieméticos si corresponde
Dolores articulares	Relacionados con la pirazinamida	Continuar la pirazinamida; emplear aspirina o antiinflamatorios no esteroideos; emplear la quimioterapia intermitente observada directamente, si es posible
Orina roja	Relacionado con la rifampicina	Tranquilizar al paciente
Mujeres que reciben rifampicina	La rifampicina puede reducir la eficacia de las píldoras anticonceptivas orales	Se debe suministrar un método anticonceptivo alternativo

Reacciones adversas mayores que requieren la suspensión de la quimioterapia

Síntomas	Fármaco	Manejo
Hipoacusia	Relacionada con la estreptomicina	Otoscopia para descartar tapón de cera. Suspender la estreptomicina si no existe otra explicación; reemplazar con etambutol
Vértigo	Si el vértigo y el nistagmo son reales, relacionado con la estreptomicina	Suspender la estreptomicina. Si solo existe vértigo sin nistagmo, intentar reducir la dosis por una semana; si no existe mejoría suspender la estreptomicina y reemplazar con etambutol
Reacciones generalizadas como choque, púrpura	Pueden deberse a rifampicina, pirazinamida o estreptomicina	Suspender todos los medicamentos; emplear otra combinación de fármacos
Ictericia	Puede deberse a hepatitis medicamentosa	Suspender todos los medicamentos antituberculosos hasta que remita la ictericia y las enzimas hepáticas retornen a los valores basales (véase texto)
Eruzión cutánea de moderada a grave	Relacionada con todos los medicamentos antituberculosos	Suspender los medicamentos antituberculosos (véase texto)
Trastorno visual	Relacionado con el etambutol	Examen visual. Suspender el etambutol
Vómitos/ confusión	Sospechar hepatitis medicamentosa	Enzimograma hepático urgente. Si no se pueden evaluar las enzimas hepáticas, suspender los medicamentos antituberculosos y observar

Referencias bibliográficas

1. Girling DJ. Adverse effects of tuberculosis drugs. *Drugs*, 1982, 23:56-74.
2. Harries AD, Maher D. *TB/HIV a clinical manual*. Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.200).
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2002.313).

32. ¿Cuáles son las ventajas de la tioacetazona como coadyuvante de la isoniazida y cuál es la eficacia del tratamiento con isoniazida más tioacetazona?¹

H. Rieder²

La tioacetazona es uno de los fármacos antituberculosos más antiguos. Cuando comenzó a emplearse hacia fines de la década de 1940, hubo pruebas fehacientes sobre su eficacia, pero las relativamente altas dosis que se emplearon por ese entonces hicieron que las reacciones adversas y la toxicidad fueran frecuentes. Por ello, con el advenimiento de la isoniazida unos años después, la tioacetazona fue rápidamente olvidada.

A comienzos de la década de 1960, se volvió a investigar la tioacetazona como fármaco coadyuvante de la isoniazida. La intención fue hallar una alternativa al ácido *p*-aminosalicílico (PAS) que evitara de modo similar el desarrollo de resistencia a la isoniazida y fuera menos voluminoso (así como menos costoso). Se realizaron numerosos estudios piloto para establecer la dosificación óptima de ambos fármacos. El resultado fue la introducción de un régimen con 150 mg de tioacetazona y 300 mg de isoniazida, administradas en una dosis diaria, que demostró ser tan eficaz como la combinación PAS–isoniazida.

Tioacetazona más isoniazida con un suplemento inicial de estreptomicina

Varios estudios investigaron la influencia de una etapa inicial con tres fármacos sobre el régimen con tioacetazona–isoniazida. Un suplemento inicial de

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, División Tuberculosis, Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar, París, Francia.

estreptomicina mejoró los resultados y se obtuvieron casi los mismos resultados con cuatro semanas de estreptomicina o con ocho.

En muchos países de ingresos bajos, los regímenes con tioacetazona se han empleado ampliamente porque ofrecen las siguientes ventajas:

- Son convenientes para los pacientes porque se requiere un solo comprimido diario.
- Constituyen el régimen terapéutico eficaz menos costoso.
- Los comprimidos tienen una larga vida útil. La tioacetazona es estable incluso en los climas tropicales.

Efectividad de la tioacetazona con isoniazida en la práctica habitual

Los resultados obtenidos en un ensayo en Kenya se compararon con los de un grupo de pacientes tratados por el servicio antituberculoso ordinario (1) y se obtuvo información valiosa. Ambos grupos recibieron el mismo régimen, es decir, tres fármacos (300 mg de isoniazida, 150 mg de tioacetazona y 1 g de estreptomicina) diariamente durante dos meses, seguidos por dos compuestos (150 mg de tioacetazona más 300 mg de isoniazida, en un solo comprimido) diariamente durante 10 meses. La inactividad bacteriológica se alcanzó en 96% de los pacientes del estudio keniano a los 12 meses, respecto de solo 76% en el grupo "ordinario" (1). El análisis de los registros mostró claramente que los resultados dependieron de la regularidad y la duración del tratamiento después de la etapa intensiva inicial. Los pacientes que tomaron el tratamiento en forma irregular o lo interrumpieron tempranamente evolucionaron mal; los que lo tomaron regularmente y lo continuaron todo el año evolucionaron bien. Hubo considerablemente más irregularidad en el grupo de pacientes tratados en la forma habitual que en el grupo del ensayo. La irregularidad del tratamiento en la etapa de continuación puede invalidar los beneficios de una etapa intensiva inicial. Puesto que no se puede garantizar un alto grado de regularidad, incluso los regímenes de primera línea arrojarán resultados inadecuados.

Tioacetazona más isoniazida en la etapa de continuación después de una etapa intensiva con rifampicina

En África Oriental se investigó un régimen de dos meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomicina seguidas por seis meses de tioacetazona más isoniazida (2HRZS/6HT) (2). Los resultados se resumen en el cuadro 42.

Este se convirtió en el principal régimen terapéutico para los pacientes con baciloscopía positiva sin antecedentes de tratamiento previo en muchos programas nacionales antituberculosos con recursos limitados. Sus ventajas son:

Cuadro 42

Resultado del tratamiento en pacientes tratados con 2HRZS/6HT^a

Resultado	Sensibilidad pre-tratamiento de la cepa a la isoniazida	
	Sensible	Resistente
Fracaso del tratamiento	0/81	1/8
Recaída	0/81	1/7

^a Fuente: referencia 2.

- Es el régimen de corta duración menos costoso, con gran eficacia en casos con microorganismos totalmente sensibles.
- El tratamiento bajo observación directa puede organizarse durante la etapa intensiva, con una etapa de continuación autoadministrada. La probabilidad de seleccionar mutantes resistentes a la rifampicina es baja, incluso cuando existe resistencia inicial a la isoniazida.
- En un paciente en quien el régimen precedente fracasa, la probabilidad de curación con un régimen de re-tratamiento basado exclusivamente en fármacos de primera línea está preservada, ya que el paciente siempre recibirá por lo menos dos compuestos (rifampicina y etambutol) frente a los cuales el microorganismo es probablemente sensible.

Tioacetazona e infección por el VIH

Las reacciones cutáneas se hallan entre los efectos adversos más importantes de la tioacetazona. Una reacción cutánea puede aparecer inicialmente como prurito; esto puede ser seguido por una erupción que puede luego transformarse rápidamente en una necrólisis epidérmica tóxica, con una letalidad del 20–30%. Un magnífico estudio realizado en Kenya demostró la relación causal entre las reacciones cutáneas adversas, la tioacetazona y la infección por el VIH (3). La asociación es tan marcada y los efectos nocivos tan graves que existe un acuerdo generalizado sobre el hecho de que, en quienes se conozca o sospeche la existencia de la infección por el VIH, nunca se debe administrar tioacetazona. Más aún, en los pacientes tratados con tioacetazona que desarrollan alguna forma de reacción cutánea se debe interrumpir rápidamente el fármaco y nunca readministrarlo.

Como en la mayor parte de los ámbitos donde la tuberculosis y el VIH son comunes, no suelen realizarse pruebas para el VIH a los pacientes tuberculosos y se desconoce por tal razón su estado respecto del virus, no debe emplearse tioacetazona en las zonas con alta prevalencia de infección por el VIH.

El régimen alternativo más próximo emplea etambutol e isoniazida en la etapa de continuación, durante un lapso similar; se lo tolera bien y presenta una eficacia similar alta (4). Su desventaja, además del costo mayor y la menor vida útil del etambutol, es que para pacientes con fracaso terapéutico genuino, el régimen de re-tratamiento estándar recomendado por la OMS puede ser menos eficaz por la posible aparición de resistencia al etambutol. Esto puede aumentar el riesgo de resistencia a la rifampicina, particularmente en pacientes con infección por el VIH (5).

Referencias bibliográficas

1. Kent PW et al. The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: a comparison of the results achieved in controlled clinical trials with those achieved by the routine treatment services. *Tubercle*, 1970, 51:24–38.
2. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle*, 1980, 61:59–69.
3. Nunn P et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thioacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
4. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:509–517.
5. Vernon A et al. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet*, 1999, 353:1843–1847.

33. ¿En qué difiere la atención de la tuberculosis extrapulmonar respecto de la que se dispensa en los casos de tuberculosis pulmonar?

R. Balasubramanian,¹ R. Rajeswari¹ y T. Santha¹

Dificultades diagnósticas

El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar difiere del correspondiente a la tuberculosis pulmonar en varios aspectos. Esto se debe fundamentalmente a la dificultad diagnóstica, que a menudo lleva a un tratamiento empírico sin confirmación bacteriológica o histopatológica. Sin embargo, el diagnóstico efectuado solo sobre la base de datos clínicos conduce al sobrediagnóstico y al tratamiento innecesario de gran cantidad de pacientes (1). En los países en desarrollo, los problemas de diagnóstico son agravados por la falta de recursos diagnósticos. La tuberculosis puede no ser considerada en absoluto en el diagnóstico diferencial, lo que genera demora o privación del tratamiento (2). Las formas extrapulmonares de la tuberculosis se producen en todos los grupos de edad, lo cual se suma a las dificultades diagnósticas y terapéuticas.

Consideraciones sobre el tratamiento y la atención de la tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar es por lo general paucibacilar y cualquier régimen medicamentoso eficaz contra la tuberculosis pulmonar es probable que también lo sea para tratar la forma extrapulmonar. A los fines del tratamiento, la tuberculosis extrapulmonar puede clasificarse en formas graves y formas no graves. Las formas graves son la meningitis tuberculosa, la tuberculosis vertebral, la neurotuberculosis, la tuberculosis abdominal, el derrame pleural bilateral, el derrame pericárdico y la tuberculosis ósea y articular con afectación de más de un sitio. La tuberculosis extrapulmonar de otras partes se clasifica como no grave.

¹ Directora Adjunta, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

Existen pocos informes sobre el empleo de quimioterapia acortada para tratar la tuberculosis extrapulmonar (3). La dificultad para definir un criterio inequívoco que permita valorar la eficacia del tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar ha conducido a regímenes de diferente duración y ha habido relativamente pocos estudios clínicos controlados (4). Los principios inherentes al tratamiento y la atención de la tuberculosis extrapulmonar han evolucionado por ende a partir, fundamentalmente, de la experiencia lograda en los estudios clínicos controlados aleatorizados sobre la forma pulmonar de la enfermedad. Sin embargo, los estudios sobre tuberculosis extrapulmonar (vertebral, linfoganglionar, abdominal y cerebral [tuberculoma]) han establecido sin lugar a dudas la eficacia del tratamiento acortado (6–9 meses) en niños y adultos (5), con una respuesta global favorable que oscila entre 87% y 99% (cuadro 43). Los regímenes intermitentes han demostrado ser tan eficaces como los regímenes diarios.

Para las formas graves, es preferible tratar con cuatro fármacos en la etapa intensiva inicial y, si es menester, la duración total del tratamiento puede extenderse hasta los nueve meses, especialmente en la meningitis tuberculosa y la neurotuberculosis. Los esteroides deben emplearse en caso de meningitis tuberculosa con menoscabo neurológico, derrame pleural masivo o pericarditis tuberculosa. Los ganglios linfáticos pueden aumentar de tamaño, persistir y devenir hiperinfectados con bacilos en el curso de la quimioterapia antituberculosa. Por lo general, no está indicado modificar o prolongar el régimen de tratamiento antituberculoso.

En la mayor parte de las formas de tuberculosis extrapulmonar el tratamiento brinda buenos resultados, pero existen algunas excepciones, como la meningitis y la tuberculosis vertebral (enfermedad o mal de Pott), en las cuales el resultado depende del diagnóstico precoz. En la meningitis tuberculosa, incluso con el tratamiento acortado el resultado se relaciona con la etapa de la enfermedad en el momento en que aquel se inicia; solo una minoría de los pacientes con enfermedad grave se recupera completamente (11). Los indicadores que predicen un resultado negativo son la corta edad y la etapa avanzada; las secuelas neurológicas están directamente relacionadas con la etapa de la enfermedad y la duración de los síntomas antes del ingreso. Del mismo modo, en pacientes con tuberculosis vertebral, el tiempo que insume la recuperación neurológica no se relaciona con el tipo de régimen medicamentoso sino que parece influenciado por factores como la potencia motora inicial, la existencia o ausencia de escaras por decúbito y la duración de la cifosis (11).

La eficacia a largo plazo de los regímenes terapéuticos acortados de seis a 12 meses de duración ha sido motivo de una revisión (5). Los pacientes fueron sistemáticamente seguidos durante entre cinco y 10 años. Las tasas de recaída durante el seguimiento a largo plazo fueron de menos de 4% en

Cuadro 43
Eficacia de los regímenes terapéuticos en diferentes formas de tuberculosis extrapulmonar

Estudios	Régimen terapéutico ^a	Duración (meses)	No. de pacientes	Período de seguimiento (meses)	Respuesta favorable global (%)	Referencia
Tuberculosis vertebral	6HR + cirugía de Hong Kong modificada	6	78	120	90	6
	6HR 9HR	6 9	78 79	120 120	94 99	
Enfermedad de Pott	Cirugía radical + 2HERS/7H ₂ R ₂	9	20	60	90	7
	2HERS/7H ₂ R ₂	9	11	60	73	
Linfadenitis tuberculosa	2H ₃ R ₃ Z ₃ /4H ₂ S ₂	6	168	36	97	8
Tuberculosis abdominal	2HRZ/4HR	6	85	60	94	9
	EHS/HF	12	93	60	87	
Tuberculosis cerebral	3HRZ/3H ₂ R ₂	9	47	24	89	10
	3H ₃ R ₃ Z ₃ /6H ₂ R ₂	9	44	24	91	

^a H = isoniazida, R = rifampicina, Z = pirazinamida, E = etambutol, S = estreptomicina. El número que precede a las letras indica la cantidad de meses de tratamiento. El subíndice después de las letras expresa el número de dosis por semana.

todos los estudios revisados, lo que demuestra la idoneidad de los regímenes acortados para la tuberculosis extrapulmonar.

Papel de la cirugía

La introducción de la quimioterapia acortada para la tuberculosis extrapulmonar ha hecho que la cirugía sea menos relevante. Puede ser necesaria para el diagnóstico (biopsia) y la atención de complicaciones tales como el empiema tuberculoso y la estenosis crónica o el riñón destruido o el pulmón con infecciones recurrentes. Los papeles de la cirugía y el tratamiento medicamentoso en la atención de los pacientes con tuberculosis vertebral fueron investigados en estudios del Consejo Británico de Investigación Médica (12). Se concluyó que los procedimientos quirúrgicos eran por lo general innecesarios; que los regímenes terapéuticos acortados ambulatorios eran altamente eficaces y que la cirugía estaba indicada solo en pacientes menores de 15 años con un ángulo inicial de cifosis de más de 30° (13). Cuando la cirugía está indicada, se recomienda la fusión anterior y posterior para reducir la cifosis y mejorar la función vertebral (14).

Referencias bibliográficas

1. Ramanathan M et al. Abdominal tuberculosis: a presumptive diagnosis. *Singapore Medical Journal*, 1997, 38:364–368.
2. Ormerod LP. The management of extra-pulmonary tuberculosis. En: Gangadharan PRJ, ed. *Mycobacteria*. New York, Chapman & Hall, 1997:236–278.
3. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short-course chemotherapy for extra-pulmonary tuberculosis. Nine years' experience. *Annals of Internal Medicine*, 1986, 104:7–12.
4. Short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. British Thoracic Society Research Committee. *British Medical Journal (Clinical Research)*, 1985, 290:1106–1108.
5. Balasubramanian R, Ramachandran R. Management of non-pulmonary forms of tuberculosis: review of TRC studies over two decades. *Indian Journal of Pediatrics*, 2000, 67: S34–S40.
6. Short course chemotherapy for tuberculosis of the spine. A comparison between ambulant treatment and radical surgery – 10-year report. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1999, 81:464–471.
7. Rajeswari R et al. Short-course chemotherapy in the treatment of Pott's paraplegia: report on five-year follow-up. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:152–158.
8. Jawahar MS et al. Short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *British Medical Journal*, 1990, 301:359–362.
9. Balasubramanian R et al. Randomised controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: a five-year report. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:44–51.
10. Rajeswari R et al. A controlled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculoma of the brain. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:111–117.

11. Álvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary TB revisited: a review of experience at Boston city and other hospitals. *Medicine*, 1984, 63:25–55.
12. Thirteenth report of MRC working party on TB of spine. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1998, 80:456.
13. Parthasarathy R et al. Short course chemotherapy for tuberculosis of spine. A comparison between ambulant and radical surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 1998, 81:464.
14. Upadhyay SS et al. Longitudinal changes in spinal deformity after anterior spinal surgery for tuberculosis of the spine in adults. A comparative analysis between radical and debridement surgery. *Spine*, 1994, 19:542–549.

34. ¿Qué particularidades distintivas adquiere la quimioterapia antituberculosa durante el embarazo, las hepatopatías o la enfermedad renal?

*A. Harries*¹

El tratamiento en mujeres embarazadas (1, 2)

Los cuatro fármacos antituberculosos básicos —isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol—, no son teratógenos y resultan inocuos durante el embarazo. La estreptomicina y otros aminoglucósidos son potencialmente ototóxicos para el feto y, por ende, no deben emplearse en el embarazo: en su lugar puede recurrirse al etambutol. El ácido *p*-aminosalicílico se ha empleado sin inconvenientes.

La etionamida y la prontionamida son teratógenas y pueden inducir un trabajo de parto prematuro, por lo que no deben emplearse en la gestación. Las fluoroquinolonas son teratógenas en animales de laboratorio.

La tuberculosis activa debe tratarse en el embarazo porque la enfermedad será más perniciosa que los fármacos. Es importante que la embarazada comprenda que el tratamiento exitoso de la tuberculosis con uno de los regímenes normalizados recomendados es fundamental para un desenlace feliz de la gestación.

El tratamiento en la mujer que amamanta y en el lactante

La mujer que amamanta y tiene tuberculosis debe recibir un curso completo de quimioterapia antituberculosa. Todos los fármacos antituberculosos son compatibles con la lactancia y quien los recibe puede continuar amamantando sin riesgos. La madre y el niño deben permanecer juntos y el lactante debe seguir amamantándose del modo habitual. Sin embargo, las concentraciones

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

de los fármacos en la leche materna son insuficientes para prevenir o tratar la tuberculosis en los lactantes.

En los niños, la tuberculosis es más grave en los menores de 6 años y, en particular, en los de hasta 3 años. Un niño que se halla en estrecho contacto con alguien tuberculoso debe ser evaluado en una unidad sanitaria por síntomas de la enfermedad. Los niños asintomáticos deben recibir quimioterapia preventiva para la infección tuberculosa latente, independientemente de que hayan sido vacunados con la BCG. El tratamiento consiste en la administración de isoniazida (5 mg/kg de peso corporal) diariamente durante entre seis y nueve meses.

Si se dispone de la intradermorreacción tuberculínica, se la debe administrar después de los tres meses:

- Si la induración cutánea tiene un diámetro menor de 6 mm, se debe interrumpir el tratamiento preventivo y el niño debe ser vacunado con BCG (si no lo ha sido previamente).
- Si la induración muestra un diámetro ≥ 6 mm, se debe continuar el tratamiento preventivo con isoniazida por otros tres a seis meses.

Tratamiento de pacientes con hepatopatías (1-4)

Los pacientes con los siguientes trastornos pueden recibir los regímenes terapéuticos acortados habituales:

Hepatopatía crónica establecida

La isoniazida más rifampicina, más uno o dos de los fármacos no hepatotóxicos, como la estreptomicina y el etambutol, pueden ser empleados por un tiempo total de tratamiento de ocho meses. Si la extensión del daño hepático preocupa porque, por ejemplo, existe ascitis con signos de hipertensión portal, un régimen alternativo es estreptomicina más isoniazida más etambutol en la etapa inicial, seguidos de isoniazida más etambutol en la etapa de continuación, durante un tiempo total de 12 meses. En la hepatopatía crónica establecida no debe administrarse pirazinamida. Por tanto, los regímenes recomendados son: 2HRES/6HE, 2HRE/6HE, o 2HSE/10HE.

Hepatitis aguda

Es muy raro que una persona contraiga simultáneamente tuberculosis y hepatitis vírica aguda. Sin embargo, no es infrecuente que durante el curso de un tratamiento antituberculoso se desarrolle una hepatitis vírica aguda; en muchos entornos, es una causa común de ictericia durante la quimioterapia (5). En algunos casos, es posible posponer el tratamiento antituberculoso hasta

que se haya resuelto la hepatitis; en otros, puede ser necesario continuarlo. En este último caso, la opción más segura es una combinación de estreptomicina y etambutol por un máximo de tres meses hasta que la hepatitis se haya resuelto. Luego se puede proseguir con la etapa de continuación, con isoniazida y rifampicina por seis meses (6HR). En casos con tuberculosis extensa, una fluoroquinolona como la ofloxacina puede ser considerada junto con la estreptomicina y el etambutol como un régimen no hepatotóxico provisional, que generalmente se tolera bien.

Tratamiento de pacientes con insuficiencia renal (3, 4)

La isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida pueden administrarse en las dosis habituales en pacientes con insuficiencia renal, porque estos fármacos se eliminan casi por completo por vía biliar o son metabolizados en compuestos no tóxicos. En la insuficiencia renal grave, los medicados con isoniazida deben recibir también piridoxina para prevenir la neuropatía periférica; la pirazinamida puede agravar la hiperuricemia existente en la insuficiencia renal. La etionamida y la prontionamida también son casi totalmente excretadas por vías no renales y pueden administrarse en las dosis habituales en la insuficiencia renal.

La estreptomicina y el etambutol son excretados por el riñón. Si existe insuficiencia renal deben reducirse las dosis de ambos fármacos. Cuando se cuenta con infraestructura como para monitorear la función renal, las dosis se pueden ajustar adecuadamente. La tioacetazona se excreta parcialmente en la orina, pero el margen entre las dosis terapéutica y tóxica es tan exiguo que quienes padecen insuficiencia renal no deben recibir este fármaco. El régimen más inocuo para pacientes con insuficiencia renal es 2HRZ/4HR.

Referencias bibliográficas

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003. (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. Chan SL, Yew WW. Chemotherapy. En: Davies PDO, ed. *Clinical tuberculosis*, 2nd ed. London, Chapman & Hall, 1998:243–264.
3. Mitchell I et al. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet*, 1995, 345:555–556.
4. Thompson NP et al. Anti-tuberculous medication and the liver: dangers and recommendations in management. *European Respiratory Journal*, 1995, 8:1384–1388.
5. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 134:27–33.

35. ¿En qué difiere el tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH?

A. Harries¹

Categorías terapéuticas y regímenes medicamentosos

Por lo general, el tratamiento antituberculoso en las personas infectadas por el VIH es el mismo que se administra a las no infectadas, con la excepción del empleo de tioacetazona. Este fármaco se asocia, en las personas infectadas por el VIH, con un alto riesgo de reacciones cutáneas graves, a veces mortales (1). Por consiguiente, en quienes se conoce o se sospecha la infección por el VIH, debe emplearse etambutol en lugar de tioacetazona (véase “¿Cuáles son las ventajas de la tioacetazona como coadyuvante de la isoniazida y cuál es la eficacia del tratamiento con isoniazida más tioacetazona?”, página 182).

Algunos países pueden no contar con los medios para reemplazar la tioacetazona con el etambutol. Cuando no se puede evitar el uso de la tioacetazona, es esencial advertir a los pacientes sobre el riesgo de las reacciones cutáneas graves. Se los debe instruir para que suspendan inmediatamente la tioacetazona si se produce una reacción cutánea y lo informen al centro de salud más cercano.

La estreptomicina continúa siendo un fármaco útil toda vez que se puedan asegurar una esterilización adecuada y la destrucción segura de las jeringas y las agujas. Algunos países con una prevalencia de la infección por el VIH alta pueden no hallarse en condiciones de asegurar una esterilización correcta de las jeringas y las agujas, por consiguiente, no deben utilizar estreptomicina.

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

Respuesta de los pacientes tuberculosos infectados por el VIH al tratamiento antituberculoso

Respuesta en los que finalizan el tratamiento

Quienes completan el tratamiento muestran la misma respuesta clínica, radiográfica y microbiológica a la quimioterapia acortada estén o no infectados por el VIH (2, 3).

Letalidad

Los pacientes infectados por el VIH tienen una mortalidad mucho mayor, durante el tratamiento antituberculoso y después de él, que los pacientes VIH-negativos (2, 3). En el África subsahariana, aproximadamente 30% de los pacientes VIH-positivos con tuberculosis con baciloscopía positiva mueren dentro de los 12 meses de iniciada la quimioterapia, y cerca de 25% de quienes finalizan el tratamiento fallecen durante los siguientes 12 meses. En la era previa al VIH, la tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa era una enfermedad con buen resultado terapéutico. Lentamente, crece la información de que, en ciertas áreas, los pacientes infectados por el VIH y con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente negativa pueden tener un pronóstico peor que el de los infectados con el virus cuya tuberculosis pulmonar es baciloscópicamente positiva. El mayor número de defunciones en los pacientes tuberculosos infectados por el VIH, durante el tratamiento y después de él, se debe parcialmente a la propia tuberculosis, pero en su mayor parte es debido a otros problemas relacionados con el VIH.

La letalidad es menor en los pacientes tuberculosos infectados por el VIH tratados con regímenes acortados que en los tratados con los regímenes normalizados de 12 meses que no incluyen rifampicina (4, 5). Esto se debe parcialmente a que el tratamiento acortado es más eficaz, pero también puede estar relacionado con el hecho de que la rifampicina presenta un amplio espectro de actividad antibacteriana así como actividad antituberculosa. Por lo tanto, durante el tratamiento antituberculoso, la rifampicina puede reducir los decesos por infecciones bacterianas relacionadas con el VIH. Los tratamientos coadyuvantes administrados con los medicamentos antituberculosos pueden reducir el índice de letalidad.

Existen datos que indican que el tratamiento bajo observación directa es aún más importante para los pacientes tuberculosos infectados por el VIH. En un análisis multifactorial, Alpert et al. (6) hallaron que la autoadministración de la quimioterapia se asociaba con índices de letalidad mayores entre los pacientes tuberculosos infectados por el VIH, incluso cuando se han verificado todos los demás factores. Del mismo modo, Alwood et al. (7) hallaron un índice de letalidad de 15% en pacientes tuberculosos infectados

por el VIH tratados según el método de observación directa, respecto de 43% en quienes recibieron similares regímenes medicamentosos pero auto-administrados.

Recaída

La tasa de recaída de la tuberculosis es baja en los infectados por el VIH que completan un régimen medicamentoso acortado con rifampicina. Extender la duración del régimen medicamentoso de seis a 12 meses en tales pacientes reduce aún más la frecuencia de las recaídas (8). Sin embargo, esta diferencia es marginal y, dado el costo, la toxicidad y la dificultad de un tratamiento más prolongado, la mayoría de los programas tratan a los pacientes infectados por el VIH durante seis, o a lo sumo nueve, meses. En pacientes tuberculosos tratados con el régimen normalizado o con el régimen acortado que emplea etambutol e isoniazida durante la etapa de continuación, la tasa de recaída es mayor en los infectados por el VIH que en los no infectados (9–11).

Tratamiento antituberculoso y terapéutica antirretrovírica

Las personas con VIH/SIDA disponen en forma creciente de los fármacos antirretrovíricos (ARV); muchas de ellas también tienen infección tuberculosa latente o enfermedad tuberculosa activa. Administrados en forma adecuada, los ARV determinan un aumento gradual de la inmunidad del huésped, lo que en principio debe reducir el riesgo de progresión de la tuberculosis latente a la enfermedad activa. Paradójicamente, los ARV a veces pueden conducir al desarrollo de tuberculosis activa en personas VIH-positivas con infección latente, lo que se debe al síndrome de reconstitución inmunológica. De los fármacos ARV actualmente autorizados, la mayoría de los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa interactúan con la rifampicina y, por ende, no deben tomarse junto con los regímenes que la incluyen; pero se los puede administrar en forma segura con rifabutina (12–15).

Resta aún establecer los regímenes óptimos de ARV para su empleo con el tratamiento antituberculoso y el mejor momento para comenzar a emplearlos. En quienes son tratados por tuberculosis y comienzan a recibir ARV puede haber un empeoramiento paradójico de los síntomas, posiblemente relacionado con la mejoría de la respuesta inflamatoria (16–17).

Es probable que el tratamiento con ARV reduzca la morbilidad y la mortalidad durante la quimioterapia antituberculosa y después de ella, y también puede disminuir el riesgo de tuberculosis recurrente en personas VIH-positivas que han completado exitosamente el tratamiento contra la tuberculosis.

Referencias bibliográficas

1. Nunn P et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 sero-positive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
2. Raviglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
3. Harries AD. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management. *Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 73:1–50.
4. Okwera A et al. Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. *Lancet*, 1994, 344:1323–1328.
5. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:78–82.
6. Alpert PL et al. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 24:661–668.
7. Alwood K et al. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*, 1994, 8:1103–1108.
8. Perriëns JH et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332:779–784.
9. Perriëns JH et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with “standard” chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:750–755.
10. Hawken M et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet*, 1993, 342:332–337.
11. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on response to treatment and recurrence rate in patients treated for tuberculosis: two-year follow-up of a cohort in Lusaka, Zambia. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 98:9–21.
12. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999, 28:419–430.
13. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations.
14. *Morbid Mortal Wkly Rep* 1998, 47(RR-20):1–58.
15. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:7–12.
16. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Resp Crit Care Med* 1998, 158:157–161.
17. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002, 162:97–99.

36. ¿Cuáles fueron los hallazgos principales del estudio de Madrás, que comparó el tratamiento hospitalario con el domiciliario?

*K. Toman*¹

Objetivos del estudio

El estudio se diseñó para evaluar los méritos relativos de los tratamientos domiciliario y hospitalario. Se centró en el efecto de la actividad física, la dieta y las condiciones de alojamiento sobre el resultado del tratamiento en cuanto a la respuesta bacteriológica y radiográfica. La cuestión de la contagiosidad de los pacientes tratados en el domicilio, es decir, la frecuencia de la enfermedad en los familiares que están en estrecho contacto con el enfermo, fue especialmente abordada.

Diseño del estudio

Fueron aptas las personas que vivían en Madrás (actualmente Chennai), en un radio de hasta 8 km del Centro de Quimioterapia Antituberculosa (ahora el Centro de Investigación de la Tuberculosis), que eran mayores de 12 años, presentaban baciloscopía o cultivo (o ambos) positivos para el bacilo tuberculoso y cuyo tratamiento antituberculoso previo era nulo o no había superado las dos semanas. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad cavitaria muy avanzada. Se excluyó a quienes tenían tuberculosis resistente a la isoniazida o al ácido paraaminosalicílico (PAS), o una enfermedad grave concurrente, como lepra o diabetes, o que requerían atención médica de urgencia o a las pacientes embarazadas. Casi todos los pacientes vivían en las áreas más pobres de Madrás.

¹ Fallecido.

Régimen medicamentoso

Cada paciente recibió isoniazida y PAS (sal sódica), el tratamiento estándar en el momento del estudio a fines de la década de 1950.

Tratamiento domiciliario (ambulatorio)

Se solicitó a los pacientes asignados al tratamiento ambulatorio que tomaran los medicamentos en su casa y se previó que concurrieran al Centro una vez a la semana para obtener su provisión semanal de medicamentos. Además, cada paciente era visitado por un agente sanitario y, en ciertas oportunidades, se efectuaba un recuento “sorpresa” de los comprimidos y se recogía una muestra de orina para detectar si el paciente tomaba la medicación como se le había prescrito. Las familias de los pacientes recibieron mensualmente una provisión gratuita de leche en polvo.

Tratamiento hospitalario

Los pacientes asignados al tratamiento hospitalario fueron ingresados en el hospital principal de Madrás, que contaba con personal suficiente e instalaciones de atención y diagnóstico completas. Cada paciente fue evaluado semanalmente por el personal médico del centro, por un visitador sanitario y por un asistente social.

Actividad física

Los pacientes internados en el hospital debían permanecer en cama y se les proveyeron orinales durante entre tres y cuatro meses. Pasado ese período se les permitió levantarse durante dos, y luego cuatro, horas diarias. Después de seis meses, se permitió el retorno al hogar una vez al mes de aquellos considerados en buen estado, pero debían regresar en la misma noche.

Se aconsejó a los pacientes asignados al tratamiento domiciliario que guardaran reposo y retornaran gradualmente a su actividad o labor física previa solo cuando, médicalemente, se hallaran bien. De todos modos, la mayoría de ellos fueron pacientes ambulatorios gran parte del tiempo. Las mujeres por lo general debían continuar con sus tareas domésticas habituales y muchos hombres volvieron al trabajo bastante antes de hallarse en condiciones para hacerlo; algunos se negaron por completo a dejar de trabajar. Quienes no contaban con un trabajo regular solían realizar largas caminatas.

Por lo menos una vez por semana los pacientes domiciliarios debían concurrir al Centro, a una distancia de hasta 8 km, que generalmente recorrían a pie porque eran indigentes.

La mayor parte de los hombres eran artesanos, obreros no especializados, trabajadores de servicio doméstico o vendedores ambulantes, y por lo general debían trabajar largas horas en un clima tropical.

Dieta

Los pacientes del hospital recibieron una dieta rica en calorías, grasas, proteínas (incluidas las de origen animal), minerales y vitaminas (1). La dieta de los pacientes domiciliarios fue inferior; por ejemplo, solo 8% de ellos ingirió diariamente 30 g o más de proteínas de origen animal, mientras que todos los pacientes hospitalarios recibieron por lo menos esa cantidad. La diferencia entre las dietas fue potenciada por el hecho de que los pacientes domiciliarios efectuaron menos reposo y retornaron anticipadamente a sus actividades previas.

Alojamiento

Los pacientes hospitalarios fueron tratados en salas ventiladas y limpias, pero la mayor parte de los pacientes domiciliarios vivían hacinados y en un espacio menor de 4,5 m² por persona.

Asignación del tratamiento

La asignación se efectuó por números al azar. Por cada paciente que cumplía los requisitos de admisión se abrió un sobre sellado y el número que se hallaba en su interior fue descifrado por la unidad estadística del Centro (véase “¿Cuáles son los principios y los requisitos de un estudio clínico controlado?”, página 323).

Ni el personal del Centro (médico y no médico) ni persona alguna tuvo conocimiento previo del tratamiento antituberculoso que recibiría cada paciente.

A pesar de la aleatorización, los pacientes tratados en el domicilio, especialmente las mujeres, se hallaban por casualidad en cierta desventaja con respecto a la gravedad de la enfermedad, es decir, presentaban mayor cavidad, afectación pulmonar y contenido bacteriano en el esputo.

Resultados y conclusiones

Respuesta clínica

Hubo tres muertes por tuberculosis: dos correspondieron a pacientes tratados en el hospital y una a un caso domiciliario. (Una muerte no atribuible a la tuberculosis, sino a una electrocución laboral, se produjo en un paciente domiciliario.)

Los pacientes hospitalarios aumentaron más de peso que los tratados en el domicilio.

Respuesta radiológica

El progreso radiológico en cuanto a la reducción del tamaño de las cavidades y al cierre cavitario fue similar en ambos grupos. Cuando se compararon pacientes con lesiones similares previas al tratamiento, el progreso en ambas series mostró aún mayor similitud.

Respuesta bacteriológica

Hubo una respuesta bacteriológica rápida en ambos grupos (cuadro 44, figura 14). La positividad del esputo disminuyó a casi la misma velocidad en los dos grupos de pacientes. A los cuatro meses, cerca de 90% había alcanzado la conversión del esputo, es decir, que varios especímenes examinados mensualmente arrojaron un cultivo negativo. Con posterioridad se produjeron algunos cambios individuales, pero el alto grado de conversión del esputo se mantuvo hasta el final de los 12 meses de quimioterapia.

Inactividad de la enfermedad y recaídas

La evaluación de la inactividad de la enfermedad se basó en criterios muy estrictos, es decir, que de siete a nueve cultivos examinados durante los últimos tres meses todos debían ser negativos. En 75 (92%) de 81 pacientes hospitalarios y 71 (86%) de 82 pacientes domiciliarios, la enfermedad se clasificó como inactiva (cuadro 45) (2).

La frecuencia de la recaída bacteriológica se estudió en 126 pacientes cuya enfermedad era inactiva al final del año de quimioterapia (3). Así, se

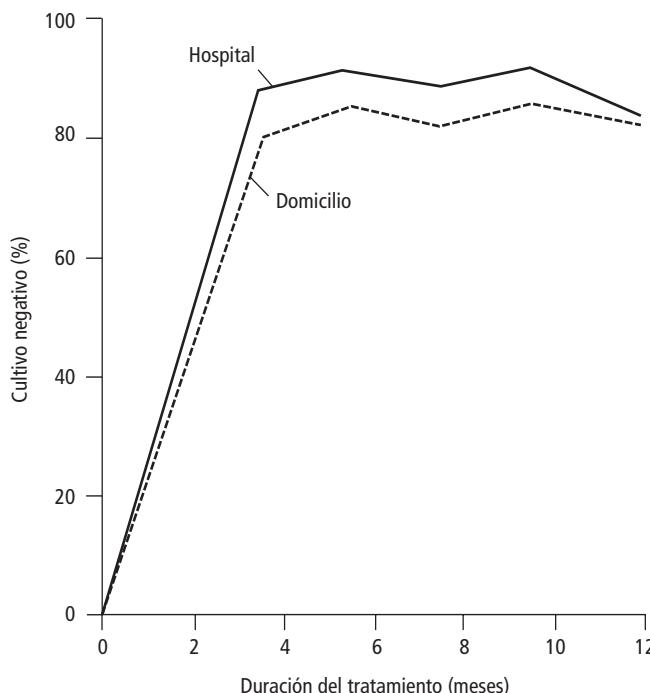
Cuadro 44

Conversión del esputo (todos los cultivos negativos) verificada con intervalos de dos meses, en pacientes domiciliarios y hospitalarios^a

Meses	Porcentaje de pacientes domiciliarios	Porcentaje de pacientes hospitalarios
2	45	49
4	89	93
6	91	96
8	89	95
10	92	95
12	90	92

^a Fuente: referencia 2.

Figura 14

Conversión del esputo en pacientes tratados en el domicilio o en el hospital (múltiples especímenes de cultivo negativos)

Cuadro 45

Inactividad de la enfermedad al año en pacientes tratados en el domicilio o en el hospital^a

Lugar del tratamiento	No. de pacientes	Inactividad al año	
		No.	%
Domicilio	82	71	86
Hospital	81	75	92

^a Fuente: referencia 2.

siguieron por un período de hasta cinco años 69 pacientes hospitalarios y 57 pacientes domiciliarios (cuadro 46). Durante ese período de observación, se produjeron 11 recaídas: siete (10%) en los pacientes hospitalarios y cuatro (7%) en los domiciliarios. Las pequeñas diferencias observadas al año (véase el párrafo anterior) estaban sin duda desapareciendo. De los 11 pacientes que recayeron, ocho lo hicieron en el primer año de seguimiento.

*Cuadro 46***Recaídas en 126 pacientes con enfermedad inactiva después de un año de tratamiento en el hospital o en el domicilio y seguidos durante cuatro años adicionales^a**

Estado	Domicilio	Hospital	Total
Inactiva	57	69	126
Recaídas:			
en el 2do año	2	6	8
entre el 3er–5to año	2	1	3
Total de recaídas	4	7	11
% de recaídas	7	10	9

^a Fuente: referencia 3.

Riesgo para los contactos familiares

Los familiares en estrecho contacto con los pacientes incorporados al estudio fueron cuidadosamente seguidos durante cinco años. El estudio principal sobre la tasa de contagio (4, 5) se efectuó en las familias cuyo único miembro infectado era el caso inicial. De este modo se pudo establecer una comparación entre los familiares “hospitalarios” en contacto (cuyo caso infeccioso estuvo aislado por un año en el hospital) y los contactos “domiciliarios” (que permanecieron expuestos a sus casos iniciales, conviviendo durante todo el tratamiento). Además, ambos grupos de contacto estuvieron igualmente expuestos a los riesgos del ambiente urbano general de Madrás.

Todos los contactos que presentaron lesiones radiográficas sugestivas de tuberculosis fueron excluidos; los restantes se subdividieron en no reactivos y reactivos a la tuberculina (0–4 mm y \geq 5 mm de induración, respectivamente, a 5 UT de tuberculina administradas intradérmicamente).

Como muestra el cuadro 47, la frecuencia de la enfermedad en el grupo no reactivo fue casi igual en los contactos domiciliarios y hospitalarios. (Entre los reactivos, un grupo menos homogéneo que los no reactivos, la frecuencia de la enfermedad fue mayor en los contactos hospitalarios.)

Otro hallazgo importante fue que la mayor parte de los contactos que desarrollaron la enfermedad durante el primer año de observación lo hicieron en los primeros tres meses, independientemente de que el caso inicial fuera tratado en el domicilio o en el hospital. Esto constituyó un poderoso indicador de que esos contactos probablemente ya estaban infectados con *Mycobacterium tuberculosis* cuando se los examinó por primera vez, vale decir que es muy probable que ya se hubieran contagiado antes de que el caso inicial fuera descubierto y tratado.

Cuadro 47

Frecuencia de la tuberculosis en los contactos familiares de pacientes tratados en el domicilio y en el hospital^a

Estado tuberculínico inicial	Grupo de contacto	No. de personas en riesgo	Casos acaecidos en el año de observación					Casos totales en el período de 5 años	
			1	2	3	4	5	No.	%
No reactivos	Domicilio	86	7	0	1	1	0	9	10,5
	Hospital	87	7	1	2	0	0	10	11,5
Reactivos	Domicilio	159	5	4	4	1	1	15	9,4
	Hospital	177	13	4	7	2	2	28	15,8

^a Fuente: referencia 5.

Cooperación de los pacientes

A pesar de haberse prestado un servicio asistencial muy activo a los pacientes y sus familiares, 12 de los pacientes hospitalarios abandonaron por sí mismos el tratamiento, de los cuales cuatro fueron posteriormente reincorporados. Solo uno de los pacientes domiciliarios se perdió por propio abandono.

Respecto de la regularidad con que se tomó la medicación, los pacientes hospitalarios, ocasionalmente o durante ciertos períodos, también fallaron en la toma de los fármacos prescritos. Esto puede haberse debido a que la supervisión hospitalaria no fue suficiente para asegurar que cada paciente tomara efectivamente cada dosis.

Problemas sociales

Se llevó un registro social cuidadoso para cada familia. Los principales problemas surgieron en ocho familias de pacientes domiciliarios y en 20 familias de pacientes hospitalarios. Las dificultades fueron por lo general más importantes en estos últimos y a menudo produjeron separación familiar.

Resumen de los resultados

En un estudio clínico controlado, se comparó el efecto de la quimioterapia en dos grupos de pacientes: uno tratado en buenas condiciones en un hospital y otro en malas condiciones en el domicilio.

Los resultados en los pacientes hospitalarios, no obstante el buen alojamiento, la atención médica, la dieta adecuada y el prolongado reposo en cama, no fueron superiores a los de los pacientes tratados en domicilios superpoblados, que recibieron dietas deficientes, tuvieron menos reposo y a menudo trabajaban

muchas horas. Los cambios radiológicos, como la reducción del tamaño de las cavidades y el cierre cavitario, fueron similares en ambos grupos, particularmente cuando se compararon casos con lesiones previas al tratamiento similares. La proporción y la velocidad de la conversión del esputo a la negatividad fueron similares en ambos grupos. Después de alrededor de cuatro meses, cerca de 90% de los pacientes domiciliarios y hospitalarios produjeron múltiples especímenes de esputo que fueron todos negativos por cultivo y este porcentaje se mantuvo durante el resto del año de tratamiento.

Los resultados respecto de la inactividad de la enfermedad al año y de las recaídas en los cuatro años posteriores mostraron pocas, si las hubo, diferencias entre los pacientes domiciliarios y hospitalarios. Por ende, la quimioterapia hospitalaria no aumentó la probabilidad de curación ni redujo la probabilidad de recaída. Este estudio empleó el tratamiento habitual; la quimioterapia acortada torna particularmente práctica la atención ambulatoria de los pacientes tuberculosos.

El riesgo para los familiares en estrecho contacto se estudió durante cinco años. No existió diferencia en la incidencia de la enfermedad entre los contactos de los pacientes tratados en el domicilio y los de los pacientes hospitalarios, y la exposición al caso inicial en tratamiento efectivo pareció no representar un riesgo mayor para los contactos. Por tanto, la quimioterapia domiciliaria no implicó peligro especial alguno que pudiese haber sido evitado por el tratamiento hospitalario.

El estudio indicó que el riesgo principal para los contactos radicaba en la exposición al caso inicial antes del diagnóstico y el inicio del tratamiento. En ese momento, todo el posible daño que el caso inicial puede producir a sus contactos familiares ya ha sido producido, por lo que el posterior aislamiento hospitalario fue poco útil.

La desventaja del tratamiento hospitalario es el sacrificio que impone a los pacientes: es difícil mantener a un paciente internado, separado de su familia un largo tiempo y conservar la disciplina hospitalaria. Una desventaja social adicional es el efecto disgregador sobre la familia. De hecho, en este estudio, 12 pacientes se automarginaron de la quimioterapia (si bien cuatro fueron reincorporados luego) y hubo una automarginación del tratamiento entre los pacientes domiciliarios.

Además, el estudio permitió ver que la quimioterapia en un hospital no garantiza la regularidad de la toma del medicamento a menos que pueda observarse la toma de cada dosis.

Este estudio determinó el cambio radical, como política general, del tratamiento institucional en favor del domiciliario (véase “¿Cuáles fueron los hitos principales en el desarrollo de la quimioterapia antituberculosa?”, página 111 y “¿Cuándo debe hospitalizarse a los pacientes tuberculosos y cuán contagiosos son los que se hallan bajo tratamiento?”, página 311).

Referencias bibliográficas

1. Ramakrishnan CV et al. The role of diet in the treatment of pulmonary tuberculosis. An evaluation in a controlled chemotherapy study in home and sanatorium patients in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961, 25:339–359.
2. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–145.
3. Dawson JJY et al. A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis in a concurrent comparison of home and sanatorium treatment for one year with isoniazid plus PAS. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:533–551.
4. Andrews RH et al. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculosis patients in South India, and influence of segregation of the patient on the early attack rate. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:463–510.
5. Kamat SR et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:517–532.

37. ¿Con qué frecuencia los pacientes interrumpen prematuramente el tratamiento?

J. Sbarbaro¹

La inobservancia de la toma de la medicación tal como ha sido prescrita es un fenómeno universal y desconcertante que siempre debe ser tenido en cuenta en cualquier intento de tratar a pacientes o de atacar una enfermedad en una comunidad. El poderoso efecto negativo que sobre los programas de salud pública ejercen ciertas creencias personales y culturales profundamente arraigadas ha sido demostrado, claramente, en el incumplimiento de las pautas profilácticas para el tratamiento de enfermedades como la lepra, la filariasis y la fiebre reumática (1). Muchos estudios han mostrado que *uno de cada tres pacientes dejará prematuramente de tomar su medicación* (2). Se han documentado tasas de incumplimiento similares entre pacientes tratados por tuberculosis (1, 3-5). Desafortunadamente este comportamiento no se limita a los pacientes ambulatorios o al ámbito domiciliario: los análisis de las concentraciones séricas de los fármacos y de los metabolitos urinarios han demostrado reiteradamente que los pacientes tratados en el hospital esconderán o tirarán la medicación que se les suministra en la sala (3).

Se han documentado tasas de incumplimiento de la medicación de hasta 65% para una amplia gama de dolencias, desde hipertensión y diabetes hasta artritis, asma e insuficiencia cardíaca congestiva. Estas últimas enfermedades confirman que incluso la existencia de síntomas graves no asegura que los pacientes cumplan determinado régimen. La desaparición de los síntomas, sin embargo, conduce a un aumento adicional de la tasa de incumplimiento. La gravedad de la enfermedad, su duración, el menoscabo funcional y el número de enfermedades intercurrentes no influyen sobre la adherencia a las recomendaciones médicas.

Numerosos intentos por determinar marcadores o características que permitan distinguir entre los pacientes cumplidores y los no cumplidores han

¹ Profesor de Medicina y Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Colorado, Denver, Colorado, EUA.

fracasado. Los estudios han hallado que la edad, el sexo, el grupo étnico, el origen racial, el estado socioeconómico, el grado educativo, el estado civil, el bagaje cultural y las creencias religiosas no ayudan a identificar quién tiene más probabilidades de incumplir el tratamiento. Las visitas domiciliarias imprevistas y los recuentos de comprimidos han establecido que la asistencia regular a las clínicas no asegura que los pacientes estén realmente tomando su medicación. Asimismo, los esfuerzos educativos intensos e incluso el confiar en los miembros de la familia más próximos, como las madres, para asegurar la toma de la medicación, han sido igualmente ineficaces.

No obstante, muchos trabajadores de la salud siguen convencidos de que pueden distinguir a los pacientes confiables de los no confiables, especialmente si han conocido al paciente por un tiempo prolongado. Sin embargo, una y otra vez los estudios han demostrado que incluso esos profesionales no tienen más probabilidad de predecir el incumplimiento que las que tendrían si se guiaran solamente por el azar (variación fortuita) (3).

No llama la atención entonces que incluso una alta adherencia al tratamiento se deteriore con el correr de las semanas y los meses. Los gastos que ocasiona, en cuanto a tiempo y dinero, son un factor disuasivo adicional que contribuye al incumplimiento del paciente. Los regímenes complejos se asocian con tasas de incumplimiento incluso mayores.

La interrupción de la quimioterapia se puede reducir mediante un programa antituberculoso bien estructurado (6) que permita superar los obstáculos al cumplimiento del tratamiento (véase “¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios?”, página 211). Prevenir las irregularidades es la principal razón para adoptar el tratamiento bajo observación directa, uno de los elementos clave de la estrategia DOTS.

Referencias bibliográficas

1. Fox W. Self-administration of medicaments. A review of published work and a study of the problems. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1961, 32:307–331.
2. Davis MS. Variations in patients' compliance with doctors' orders: analysis of congruence between survey responses and results of empirical investigations. *Journal of Medical Education*, 1966, 41:1037–1048.
3. Sbarbaro JA. The patient–physician relationship: compliance revisited. *Annals of Allergy*, 1990, 64:325–332.
4. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:943–948.
5. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*, 1998, 114:1239–1243.
6. Broekmans JE. Control strategies and programme management. En: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. *Tuberculosis: back to the future*. Chichester, Wiley, 1994:171–188.

38. ¿Cuáles son las ventajas de la observación directa del tratamiento?¹

J. Sbarbaro²

La no adherencia a las recomendaciones terapéuticas continúa siendo un problema grave, a pesar de los innovadores esfuerzos para mejorar los servicios de lucha antituberculosa que han determinado un incremento de la satisfacción del paciente y de su voluntad para cooperar. El tratamiento eficaz de la tuberculosis requiere la toma de diversos fármacos durante un período prolongado por pacientes cuyos síntomas desaparecen rápidamente, lo que genera una renovada sensación de bienestar y contribuye a que interrumpan el tratamiento. Los programas de lucha antituberculosa comprometidos con la salud de sus pacientes deben, por ende, abordar y superar este rasgo universal de no adherencia a lo largo de todo el curso del tratamiento.

La principal ventaja del tratamiento bajo observación directa es que se lo efectúa íntegramente dentro de un programa supervisado. Solo cuando otra persona *observa directamente* cuando el paciente ingiere los medicamentos prescritos puede existir la certeza de que el paciente realmente está tomando el régimen medicamentoso indicado. No puede haber irregularidad encubierta alguna, como sí sucede en los regímenes autoadministrados. El observador terapéutico asegura que los medicamentos se toman respetando los intervalos y dosis correctos, y esa certeza supone beneficios para el paciente y su comunidad. Quizá lo que primero se evidencia es la alta tasa de curación asociada con la certeza de que se ha completado el tratamiento. Igualmente importante es la espectacular disminución del desarrollo de farmacorresistencia, porque la observación directa elimina la posibilidad de que el paciente, voluntariamente o no, suspenda uno o más medicamentos, con la consiguiente aparición de microorganismos farmacorresistentes (véase “¿Cómo se desarrolla la farmacorresistencia?”, página 221). Más aún, dado que existe un vínculo estrecho y continuo entre el paciente y el trabajador

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Profesor de Medicina y Medicina Preventiva; Facultad de Medicina, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Colorado, Denver, Colorado, EUA.

de la salud, se pueden identificar y abordar rápidamente los efectos adversos y las complicaciones de la quimioterapia, especialmente durante su crítica etapa inicial. Además, la frecuencia del contacto con el proveedor del tratamiento reduce el tiempo entre la interrupción de la quimioterapia y la acción para recuperar al paciente, de más de un mes en el tratamiento auto-administrado a solo un día en la quimioterapia bajo observación directa. La adherencia al tratamiento confirmada reduce adicionalmente la diseminación de la infección en la comunidad y, por ende, la carga de la enfermedad y el desarrollo de nuevos casos de tuberculosis.

Numerosos análisis han demostrado que los mayores gastos en personal y programa que supone el tratamiento bajo observación directa son más que compensados por los ahorros en los gastos de re-tratamiento, en los costos de tratar la farmacorresistencia y en las expensas asociadas con el tratamiento de los casos nuevos de tuberculosis (muchos con farmacorresistencia) que surgen si la quimioterapia no es directamente observada (1-3). Los pacientes que son renuentes a continuar el tratamiento son inmediatamente identificados, lo que permite a la comunidad desarrollar planes alternativos para atenderlos. Es fundamental que el personal de salud asegure que cada paciente realmente toma los medicamentos provistos. El paciente debe por lo tanto recibir un vaso con agua o té para facilitar la deglución. También es de buena práctica conversar con el paciente durante varios minutos después de la toma del medicamento; esto refuerza el vínculo entre el paciente y el proveedor y también asegura que los comprimidos han sido efectivamente tragados. Tratamiento directamente observado significa que *cada dosis* se administra bajo observación directa y la comodidad del paciente es esencial para el éxito.

Referencias bibliográficas

1. Weis SE et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1994, 330:1179-1184.
2. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229-233.
3. Moore RD et al. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 154: 1013-1019.

39. ¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios?¹

F. Luelmo²

Los pacientes tuberculosos tienen excelentes probabilidades de curación, especialmente si en el pasado no han recibido fármacos antituberculosos y no están infectados con el VIH. Los regímenes medicamentosos acortados pueden alcanzar más de 95% de curaciones en pacientes no tratados previamente. En la práctica, sin embargo, rara vez se alcanza esta tasa de éxito. Las razones principales para el fracaso son la interrupción prematura del tratamiento (abandono) y la irregularidad en la toma de los medicamentos, la prescripción de regímenes inadecuados, la farmacorresistencia, la demora en comenzar la quimioterapia, la muerte por SIDA y la toxicidad medicamentosa.

Interrupción prematura del tratamiento e irregularidad en la toma de los medicamentos

Por gran diferencia, las causas más importantes de los resultados terapéuticos insatisfactorios son la interrupción prematura del tratamiento y la irregularidad en la toma de los medicamentos. Tales inconvenientes son por lo regular producto de:

- el escaso acceso a las instalaciones de salud (debido a razones geográficas o económicas, horas de atención limitadas o inconvenientes, proveedores de servicios poco amistosos) y la consiguiente pérdida de ingresos para el paciente;
- la provisión irregular de medicamentos, que conduce a la monoterapia y a la pérdida de confianza en el centro de salud;
- la escasa orientación del paciente respecto de la duración del tratamiento; y

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Consultor, Programas para el Control de la Tuberculosis, Ginebra, Suiza.

— la inevitable tendencia de los pacientes a olvidarse de tomar la medicación y a suspender el tratamiento cuando se sienten mejor (véase “¿Con qué frecuencia los pacientes interrumpen prematuramente el tratamiento?”, página 207).

Un porcentaje variable de los pacientes presenta problemas asociados, como dependencia alcohólica o de drogas, que interfieren con la adherencia al tratamiento y exigen estrategias especiales adaptadas a cada paciente (1).

Regímenes inadecuados

Los regímenes inadecuados, que se prescriben más frecuentemente en la práctica clínica privada (2), aumentan el riesgo de fracaso terapéutico y recaída. Solo se deben emplear los regímenes quimioterápicos que han demostrado ser provechosos en estudios clínicos comparativos y son apropiados para la situación operativa, en cuanto a la combinación de fármacos, la dosificación, la periodicidad y la extensión de la aplicación (3).

Farmacorresistencia

En la mayor parte de los entornos, la farmacorresistencia no es la causa más importante del fracaso terapéutico. Por ejemplo, incluso en un programa deficientemente ejecutado con una tasa de polifarmacorresistencia primaria de 10%, la incapacidad para curar a los pacientes se debe por lo general a la negligencia de los que presentan tuberculosis no polifarmacorresistente (4). En entornos que han mejorado recientemente la atención de la tuberculosis, la farmacorresistencia puede ser una causa importante de fracaso y muerte, en particular cuando las cepas son resistentes a los dos compuestos bactericidas principales, la isoniazida y la rifampicina (cepas polifarmacorresistentes). La farmacorresistencia se desarrolla debido a los regímenes inadecuados o irregulares y es producto de los programas deficientemente organizados (véase “¿Cuáles son las causas de la tuberculosis farmacorresistente?”, página 236). Las cepas polifarmacorresistentes pueden transmitirse en la comunidad o en los ambientes cerrados y reemplazar a las cepas sensibles, con lo cual los regímenes de primera línea se tornan inadecuados para alcanzar tasas de curación altas.

Demora diagnóstica

La demora en establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento aumenta la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte. Las demoras por lo general se deben al deficiente acceso a la atención de la salud y a las barreras que impiden la atención (como pérdida de salarios, costo de la consulta, pruebas

diagnósticas y tratamiento, y las numerosas visitas que debe realizar el paciente), falta de reconocimiento o de información sobre los síntomas, desconocimiento de la disponibilidad de servicios y respuesta diagnóstica tardía del sistema de salud (resultados de laboratorio, decisión médica, etc.).

SIDA

La infección por el VIH aumenta la probabilidad de muerte durante la quimioterapia, a menudo por causas distintas de la tuberculosis (véase “¿En qué difiere el tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por el VIH?”, página 194). El pronóstico depende del grado de inmunodepresión. Las enfermedades asociadas en los pacientes con SIDA, así como la terapia antirretrovírica, pueden complicar el tratamiento antituberculoso, y el deterioro y el mal pronóstico relacionados con la infección por el VIH pueden disminuir la motivación del paciente para continuar el tratamiento de la enfermedad, lo que conduce a la irregularidad y el abandono. Para abordar la tuberculosis como una de las diversas enfermedades relacionadas con el VIH que complica el curso de esta infección se requiere una buena coordinación entre quienes proveen los servicios de atención de ambas infecciones.

Toxicidad medicamentosa

La toxicidad medicamentosa puede determinar el fracaso de la quimioterapia y, a veces, la muerte si no se suministra a tiempo la atención necesaria. Los cambios que la toxicidad impone sobre el tratamiento pueden prolongar la duración del curso terapéutico, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Un episodio de hepatitis o de hipersensibilidad también puede complicar la atención de la tuberculosis.

Prevención de resultados terapéuticos insatisfactorios

Los resultados insatisfactorios se pueden prevenir mediante:

- La descentralización del tratamiento en los servicios de salud locales y en la comunidad, por medio de personal sanitario o voluntarios de la comunidad entrenados y supervisados, tan próximos al domicilio o lugar de trabajo del paciente como sea posible y en los momentos oportunos. El paciente debe poder elegir quién efectuará el tratamiento directamente observado y dónde se lo hará. Es responsabilidad del sistema de salud facilitar el acceso del paciente a la quimioterapia; instruirlo sobre la duración del tratamiento y sobre qué hacer en caso de cambiar de domicilio; asimismo, asegurar que el paciente sea rápidamente hallado y llevado al centro de salud si no concurre a tratarse. Debe mantenerse un sistema

que posibilite el traslado de los pacientes de las unidades diagnósticas a las de quimioterapia, de los hospitales a los centros para ambulatorios y de un área geográfica a otra, y también monitorear su llegada y el resultado del tratamiento.

- El suministro regular de fármacos de buena calidad, gratuitos para los pacientes y con suficientes reservas almacenadas. Los envases con los medicamentos para la totalidad del tratamiento de un paciente dado evita el empleo de los fármacos para otro paciente en caso de falta de existencias, lo que provocaría la interrupción de la quimioterapia.
- La observación directa de la toma de la medicación para asegurar que los pacientes ingieren todos los medicamentos, y para aumentar el contacto entre los pacientes y el sistema de salud y reducir el tiempo entre la interrupción de la quimioterapia y las acciones de rescate (véase “¿Cuáles son las ventajas de la observación directa del tratamiento?”, página 209).
- El empleo de regímenes normalizados adecuados, incluso por proveedores del sector privado. Los regímenes medicamentosos deben comenzarse con cuatro fármacos en los pacientes nuevos (o tres compuestos en la tuberculosis extrapulmonar no grave y la pulmonar con baciloscopía negativa) y con, por lo menos, cinco fármacos en los pacientes previamente medicados. Los gobiernos deben seleccionar regímenes nacionales de tratamiento normalizado basándose en los datos sobre eficacia y en la experiencia operativa, y asegurar que los emplean tanto los proveedores públicos como los privados, y que los regímenes se cumplen y logran los resultados previstos (véase “¿Cómo puede prevenirse la aparición de la farmacorresistencia?”, página 239).
- El uso de combinaciones de dosis fijas, que aseguran que el paciente toma “todos o ninguno” de los medicamentos, facilitan la prescripción y mejoran la aceptación del paciente.
- La reducción de la demora diagnóstica merced a la información de la comunidad sobre los síntomas, la mejora del acceso a la atención, la instrumentación de procedimientos eficaces para la recolección y el informe de los resultados de las baciloskopias, y la detección de casos entre los pacientes con sintomatología respiratoria que concurren a los centros de salud por cualquier razón.
- La prevención de la infección por el VIH y el diagnóstico precoz y la atención adecuada de los pacientes tuberculosos infectados por el VIH (5).

Por lo tanto, la clave del éxito terapéutico se debe hallar en el modo en que se organiza la prestación y la adecuada administración de la quimioterapia (6). Incluso el mejor de los regímenes existente presenta una baja tasa de éxito si los servicios terapéuticos no se centran en la facilitación del acceso a la atención por parte de los pacientes y en garantizar la toma regular de la medicación.

Referencias bibliográficas

1. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552).
2. Upplekar M, Pathania V, Ravaglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet*, 2001, 358:912–916.
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/ 2003.313).
4. Primary multidrug-resistant tuberculosis – Ivanovo Oblast, Russia, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48:661–664.
5. Harries AD, Maher D. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.200).
6. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:51–71.

40. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de las combinaciones fijas de fármacos antituberculosos?

K. Laserson¹ y M. lademarco²

Un elemento esencial de la lucha antituberculosa eficaz es asegurar el abastecimiento seguro de medicamentos de buena calidad suministrados sin cargo al paciente. Las combinaciones de dosis fijas (CDF), que incorporan dos o más fármacos antituberculosos en un comprimido en proporciones fijas, se vienen empleando desde fines de 1980 y se hallan registradas en más de 40 países (1). Hace tiempo que se usan combinaciones de isoniazida y tioacetazona, y también es común el empleo de una combinación de isoniazida y etambutol. Para el tratamiento acortado, las dos preparaciones de CDF más comunes son isoniazida, rifampicina y pirazinamida, empleadas en la etapa intensiva del tratamiento, e isoniazida y rifampicina, usadas a menudo en la etapa de continuación. Una CDF de cuatro fármacos con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol se está empleando en forma creciente (2); la Lista Modelo de la OMS de Fármacos Esenciales incluye CDF en formulaciones específicas.

Las posibles ventajas de las CDF son las siguientes (2-4):

- Es menos probable que surja farmacorresistencia dado que en la CDF se incorporan varios fármacos (5-7). El empleo de CDF evita el tratamiento de la tuberculosis con un solo medicamento (monoterapia). Además, si se interrumpe la quimioterapia (por incumplimiento o porque el suministro de medicamentos es inadecuado), se suspenderán *todos* los fármacos, lo que debe evitar la selección de microorganismos resistentes.

¹ Epidemióloga, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

² Director Asociado para la Ciencia, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

- El empleo de CDF incluye menos productos y posibilitará que la prescripción médica sea más segura. Esto podría ser especialmente beneficioso para clínicos menos familiarizados con las pautas nacionales de quimioterapia antituberculosa. Además, como la cantidad de cada fármaco en las CDF no varía, habrá menos errores de dosificación.
- El uso de CDF simplifica la adquisición, la manipulación y la distribución de los medicamentos. Se deben ordenar y manejar menos comprimidos, y pueden ser más fáciles la distribución y el almacenamiento locales. Por lo tanto, el empleo de las CDF puede determinar una mayor eficacia.
- Un régimen medicamentoso que emplea CDF es más simple para el paciente (menos comprimidos) y puede favorecer una mayor adherencia al tratamiento (8, 9).
- La rifampicina a menudo se emplea para tratar otras infecciones y se vende sin receta en muchos países. Su uso en las CDF puede reducir el empleo inadecuado del fármaco en otras infecciones, con lo que se preservaría su eficacia para tratar la tuberculosis.

No obstante, el empleo de las CDF no garantiza que el paciente ingiera el número correcto de comprimidos ni que completará el tratamiento. Aún es menester atender cada caso eficazmente, con observación directa del tratamiento dentro de la estrategia DOTS (2, 3).

Las posibles desventajas de las CDF son (2–4):

- La biodisponibilidad (la cantidad del fármaco ingerido que se absorbe hacia la sangre) de la rifampicina puede disminuir cuando se la combina con otros fármacos en las CDF (10–13). El empleo de CDF, especialmente en las combinaciones de tres y cuatro compuestos, podría por ende determinar una menor concentración plasmática de rifampicina, con los consiguientes fracasos terapéuticos, recaídas, y aparición de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a la rifampicina (14). Sin embargo, si las CDF se fabrican según las buenas prácticas de manufacturación (BPM), serán equivalentes a la administración de los componentes individuales como preparaciones simples (15–17). Solo deben emplearse aquellas CDF cuya biodisponibilidad haya sido estudiada en seres humanos (7, 18). La biodisponibilidad demostrada debe ser un requisito para el registro nacional (17, 19). Sin embargo, si bien puede existir una biodisponibilidad probada durante el proceso de aprobación o licitación, a menudo no hay un mecanismo sistemático que asegure que todas las partidas subsiguientes de las CDF también tienen una biodisponibilidad adecuada. La infraestructura de control necesaria para monitorear las BPM adecuadamente y asegurar los estándares de biodisponibilidad de las CDF (de manufactura nacional o extranjera) es inadecuada en la

mayor parte de los países del mundo (20). Además, pocos laboratorios en el mundo han sido oficialmente certificados para realizar análisis de bio-disponibilidad (21).

- La eficacia operativa óptima del empleo de las CDF puede no ser alcanzada porque las dosis necesarias para la quimioterapia no son las mismas para todos los pacientes. A menudo se requieren ajustes por el peso: los formularios de dosificación recomendada de la OMS para las CDF permiten un fácil ajuste de las dosis por el peso. Los efectos adversos también pueden obligar a introducir cambios en las dosis. Por tanto, todo programa de lucha antituberculosa que emplea CDF también debe suministrar monodrogas para su empleo por los tisiólogos en circunstancias particulares.
- Existen varias formulaciones de CDF diferentes, con distintas combinaciones de fármacos y diferentes dosificaciones; si un país emplea más de una formulación de CDF puede haber confusión y dosificaciones incorrectas. Las formulaciones recomendadas por la OMS y la UICTER deben ser las únicas que se empleen en un país. El programa nacional antituberculoso debe intentar que la autoridad nacional de control farmacéutico retire del registro las otras formulaciones.
- Existe un riesgo teórico de que la disponibilidad de CDF de tres y cuatro fármacos para la venta libre, como puede suceder en muchos países, produzca un uso inadecuado más extendido de los medicamentos antituberculosos. En algunas regiones, se ha promocionado a las CDF como una alternativa para el control eficaz de la tuberculosis, posiblemente con efectos negativos para el programa. La toma de menos comprimidos de CDF que los recomendados puede exponer a los bacilos a concentraciones subinhibitorias de varios fármacos. En un estudio que comparó pacientes tratados mediante la autoadministración de CDF con pacientes que recibieron preparaciones con monodrogas bajo observación directa, las tasas de recaída fueron mayores en el grupo que se automedicó con las CDF (22).
- Cuando se utilizan CDF de tres o cuatro fármacos en la etapa intensiva de la quimioterapia, se emplea una CDF diferente de dos compuestos en la etapa de continuación. Se pueden producir errores y confusión tanto en los pacientes cuanto en los médicos.
- Los pequeños fabricantes locales pueden no estar en condiciones de producir CDF, especialmente las CDF de cuatro componentes, lo que puede disminuir la competencia y elevar los precios a menos que exista una adquisición internacional de los medicamentos. Un país que emplea CDF necesitará brindar adiestramiento adicional sobre compra de medicamentos, recomendaciones terapéuticas y educación del paciente y el proveedor (3).

Existen posibles ventajas en el empleo de las CDF, pero los beneficios pueden ser difíciles de demostrar dadas las limitaciones operativas, programáticas y regulatorias existentes. Es probable que las CDF lleguen a emplearse más ampliamente, sobre todo en los países que importan fármacos antituberculosos, lo cual sugiere que es imperativo evaluar su repercusión. Cada país debe sopesar cuidadosamente las ventajas, desventajas y adecuada función de las CDF dentro de su programa.

Referencias bibliográficas

1. Norval P et al. Estimate of the global market for rifampicin-containing fixed-dose-combination tablets. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3: S292–S300.
2. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2002.313).
3. *Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis: report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday 27 April 1999*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDC/CPC/TB/99.267).
4. Blomberg B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79:61–68.
5. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short-course chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:10–15.
6. Moulding T, Putt A, Reichman L. Fixed-dose combinations of tuberculosis medications to prevent drug resistance. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 122:951–954.
7. The promise and reality of fixed-dose combinations with rifampicin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75:180–181.
8. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 140:1618–1622.
9. Wolde K et al. Fixed dose combination short course chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ethiopian Medical Journal*, 1992, 30:63–68.
10. Acocella G. Human bioavailability studies. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:38–40.
11. Acocella G. Studies of bioavailability in man. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:40–42.
12. Fox W. Drug combinations and the bioavailability of rifampicin. *Tubercle*, 1990, 71: 241–245.
13. Pillai G et al. Recent bioequivalence studies on fixed-dose combination anti-tuberculosis drug formulations available on the global market. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S309–S316.
14. Long MW, Snider DE, Farer LS. US Public Health Service cooperative trial of three rifampicin–isoniazid regimens in treatment of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1979, 119:879–894.
15. Acocella G et al. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in tuberculosis chemotherapy. I. Single-dose study. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:882–885.

16. Acocella G et al. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. II. Two-month, daily administration study. *American Review of Respiratory Disease*, 1988, 138:886–890.
17. Panchagnula R et al. Evaluation of rifampicin bioequivalence in fixed-dose combinations using the WHO/UICTER recommended protocol. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:1169–1172.
18. Assuring bioavailability of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis medications. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the World Health Organization. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S282–S283.
19. Fourie PB. Proposed minimum registration requirements for fixed-dose combination anti-tuberculosis drugs. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S362–S367.
20. Trébucq A, Caudron JM, Pinel J. Requirements for anti-tuberculosis drug tender requests. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S358–S361.
21. Ellard GA. The evaluation of rifampicin bioavailabilities of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs: procedures for ensuring laboratory proficiency. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:S322–S324.
22. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:707–712.

41. ¿Cómo se desarrolla la farmacorresistencia?

K. Toman¹

Las observaciones clínicas y de laboratorio y los detallados estudios experimentales realizados han aportado un notable conocimiento sobre cómo se desarrolla la farmacorresistencia, cuál es su repercusión clínica y epidemiológica, y cómo se la puede prevenir o controlar.

El fenómeno de la resistencia se detectó poco después de la introducción de la estreptomicina para el tratamiento de la tuberculosis humana. Cuando el antibiótico era administrado solo, inicialmente se producía una sorprendente mejoría de los síntomas del enfermo junto con un rápido descenso del número de bacilos en el esputo. Por lo general, la cantidad de bacilos volvía pronto a aumentar y el estado clínico del paciente se deterioraba. Los bacilos aislados del esputo de los pacientes que habían recibido estreptomicina sola durante unos meses eran farmacorresistentes, es decir, que los bacilos, en lugar de ser eliminados, continuaban creciendo *in vitro* en presencia de altas concentraciones del fármaco.

Un experimento simple aportó rápidamente la explicación (1). El esputo de pacientes que nunca habían recibido estreptomicina se inoculó en medios de cultivo con diferentes concentraciones del fármaco. En muchos de los cultivos se desarrollaron algunas colonias en los medios que contenían una concentración inhibitoria de estreptomicina (5–10 µg/ml). Era obvio que algunos de los bacilos presentes en la población bacteriana deben de haber sido resistentes a la estreptomicina, aunque nunca antes hubiesen estado en contacto con el fármaco. También se observó que, cuanto mayor es una población bacteriana, más alta es la probabilidad de que estén presentes células resistentes (mutantes).

Más aún, se observó que, durante la quimioterapia de pacientes con estreptomicina sola, la proporción de bacilos resistentes aumentaba rápidamente. Después de 12 semanas de tratamiento, el número de colonias en los

¹ Fallecido.

medios con 100 ó 1000 µg/ml de estreptomicina se acercaba al observado en los medios testigo sin estreptomicina.

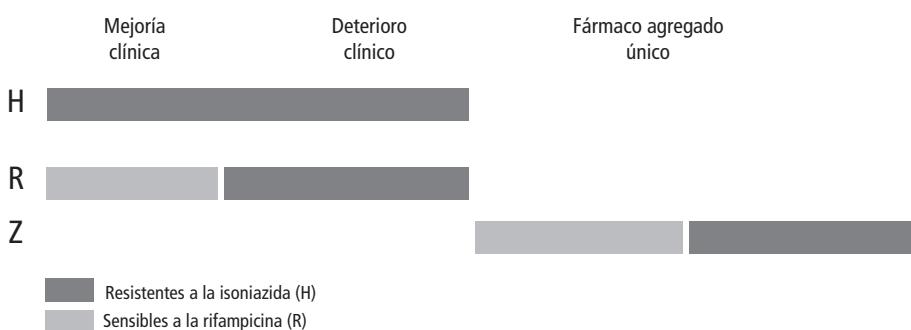
Esta experiencia mostró que en las poblaciones bacterianas grandes existe un pequeño porcentaje de microorganismos que son escasamente sensibles, si es que lo son, a determinado fármaco, incluso antes de su administración. Las bacterias sensibles son eliminadas por el fármaco, los pocos microorganismos resistentes sobreviven y se multiplican, y su descendencia no sensible, generación tras generación, reemplaza a los microorganismos sensibles. Por lo tanto, la farmacorresistencia clínicamente pertinente es producto de un proceso de selección.

En un paciente infectado con una cepa inicialmente resistente a la isoniazida, la quimioterapia con isoniazida y rifampicina solas durante la etapa intensiva puede posibilitar el crecimiento selectivo de los pocos microorganismos que presentan o pueden desarrollar resistencia a la rifampicina. Por lo tanto, el tratamiento con un solo fármaco eficaz puede hacer que la cepa del paciente devenga crecientemente farmacorresistente, como se ilustra en la figura 15.

Figura 15

Tratamiento efectivamente monoterápico en un paciente cuyas cepas aisladas eran inicialmente resistentes a la isoniazida (H) y sensibles a la rifampicina (R)

El tratamiento inapropiado con solo dos fármacos (H y R) condujo al desarrollo de resistencia a la rifampicina, seguida de deterioro clínico. La adición inapropiada de un solo fármaco (pirazinamida, Z) a un régimen fallido condujo a la aparición de resistencia a la pirazinamida.



Referencia bibliográfica

1. Pyle MM. Relative numbers of resistant tubercle bacilli in sputa of patients before and during treatment with streptomycin. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 1947, 22:465–473.

42. ¿Por qué se requieren medidas especiales para proteger a la rifampicina?

A. Vernon¹

La rifampicina debe protegerse porque constituye el fármaco esterilizante clave en el tratamiento acortado de la tuberculosis (1). Con la rifampicina, el tratamiento de la enfermedad farmacosensible se puede completar en el término de seis a nueve meses, según los compuestos que la acompañen, con tasas combinadas de fracasos y recaídas menores de 5%. Sin rifampicina, la quimioterapia debe, por lo general, instituirse durante por lo menos 12 meses para alcanzar tasas bajas de fracasos y recaídas. La resistencia a la rifampicina determina un aumento sustancial en la tasa de fracasos y recaídas cuando se emplean regímenes normalizados de tres o cuatro fármacos (2). En estudios realizados por el Consejo Británico de Investigación Médica, la resistencia inicial a la rifampicina se asoció con una tasa de fracasos de 45% durante la quimioterapia; más aún, la mitad del resto de los pacientes experimentó recaídas, con lo cual la tasa global de resultados terapéuticos desfavorables ascendió a 72% (3). Esto contrasta en forma notoria con la experiencia de los pacientes con resistencia inicial a la isoniazida y la estreptomicina, como se ilustra en el cuadro 48.

Cuando existe resistencia a la rifampicina, la duración mínima necesaria de la quimioterapia de la tuberculosis con un régimen factible es de 12 a 15 meses. Si también existe resistencia a la isoniazida (es decir, si existe polifarmacorresistencia), la duración necesaria de la quimioterapia probablemente sea de por lo menos 18–24 meses.

La resistencia a cualquier fármaco antituberculoso (como la rifampicina) es previsible si el compuesto se emplea solo. Esto se describió inicialmente con la estreptomicina en 1947 como el fenómeno del “descenso y ascenso” (véase “¿En qué consisten el fenómeno del “descenso y ascenso” y el mecanismo

¹ Epidemiólogo, Sector de Evaluación e Investigación, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

Cuadro 48

Respuesta de los pacientes con resistencia inicial a la rifampicina, con resistencia inicial a la isoniazida o la estreptomicina solas (o a ambas juntas), o sin farmacorresistencia inicial^a

Resistencia inicial	Fracasos durante el tratamiento		Recaídas después del tratamiento	
	evaluados	fallidos	evaluados	recaídas
Rifampicinab	11	5(55%)	6	3(50%)
Isoniazida y/o estreptomicina	246	5(2%)	360	24(7%)
Sin resistencia	1361	0 (0%)	2322	94(4%)

^a Fuente: referencia 3.

del “régimen secuencial”?” (página 228). Tal resistencia se puede desarrollar después de períodos de tratamiento monoterápico relativamente breves, sobre todo en pacientes con grandes cantidades de bacilos en replicación activa (por ejemplo, en pacientes con enfermedad activa extensa o con inmunodepresión grave, como la que genera el SIDA). Cabría esperar una resistencia similar si solo un fármaco fuera eficaz en un régimen (debido a la resistencia preexistente a los otros componentes del régimen). El desarrollo de resistencia por el agregado de un fármaco a un régimen fallido también ha sido claramente descrito (4).

En su mayor parte, la resistencia a la rifampicina se debe a mutaciones en dominios críticos del gen *rpoB* de *Mycobacterium tuberculosis* (5). La resistencia a todas las rifamicinas es mediada por este mecanismo común y, hasta la fecha, parece que la resistencia a cualquier rifamicina implica resistencia a todos los miembros de la clase.

El empleo de un solo fármaco es más común cuando se dispone libremente de ese compuesto y, por lo tanto, puede ser prescrito por médicos sin experiencia o empleado por los pacientes para automedicarse. La resistencia a la rifampicina también se ha observado ocasionalmente en pacientes con SIDA que recibían rifabutina como profiláctico contra *Mycobacterium avium intracellulare* (6). Estos inconvenientes se pueden prevenir mediante:

- la restricción de la disponibilidad de la rifampicina y los compuestos relacionados (rifabutina, rifapentina) a los programas de lucha antituberculosa (como se hace en algunos países en desarrollo con programas bien ejecutados) o a los médicos matriculados o experimentados (como se hace en muchos países desarrollados y en algunos países en desarrollo); y

- la disposición de rifampicina exclusivamente en una combinación de fármacos fija en productos que incluyan isoniazida, de modo que el componente de rifampicina no se pueda administrar solo (véase “¿Cuáles son las ventajas y desventajas de las combinaciones fijas de fármacos antituberculosos?”, página 216) (7).

Las consecuencias de la restricción de las rifamicinas son mínimas, porque la rifampicina y los compuestos relacionados constituyen los medicamentos de elección en muy pocas indicaciones adicionales. La rifampicina ocasionalmente se indica para el tratamiento de algunas infecciones estafilocócicas profundas y para la prevención de la enfermedad meningocócica. La rifabutina es un fármaco de segunda línea útil para la prevención y el tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium avium intracellulare* relacionadas con el SIDA. Las rifamicinas deben reservarse para estas otras indicaciones.

Referencias bibliográficas

1. Mitchison DA. Basic concepts in the chemotherapy of tuberculosis. En: Gangadharan PRJ, Jenkins PA, eds. *Mycobacteria. Vol. 2, Chemotherapy*. New York, Chapman & Hall, 1998:15–50.
2. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283: 2537–2545.
3. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:423–430.
4. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with acquisition of drug resistance. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
5. Miller LP, Crawford JT, Shinnick TM. The *rpoB* gene of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1994, 38:805–811.
6. Bishai WR et al. Rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving rifabutin prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:1573–1576.
7. Blomberg B et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79:61–68.

43. ¿Cuáles son los distintos tipos de resistencia?¹

*M. Espinal*²

La resistencia primaria se debe a la infección con una cepa resistente, originada en un paciente que adquirió la resistencia por un tratamiento inadecuado. Así, el paciente con resistencia primaria a un fármaco nunca antes lo ha recibido, pero la fuente original de la infección debe de haberlo recibido. La resistencia adquirida se produce cuando un paciente es expuesto a un fármaco dado mientras el programa no puede asegurar la adherencia al tratamiento o debido a la toma selectiva de medicamentos, al abastecimiento irregular de fármacos, a la mala calidad de los medicamentos, a la prescripción incorrecta, o, raramente, a la absorción errática de los compuestos. Se suprime el crecimiento de los bacilos sensibles, pero continúa la multiplicación de los organismos resistentes.

En encuestas sobre la frecuencia de la resistencia primaria, así como en la práctica clínica, es difícil establecer si la resistencia es primaria, puesto que los propios pacientes pueden no saber, o negar, que previamente han recibido tratamiento para la tuberculosis. Por lo tanto, es mejor emplear la expresión “farmacoresistencia en casos nuevos de tuberculosis”. Esto se define como la presencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes en pacientes que nunca antes recibieron fármacos antituberculosos o que los han recibido por menos de un mes.

El término “farmacoresistencia adquirida” implica que el paciente inicialmente presentó un microorganismo farmacosensible que desarrolló resistencia durante el curso del tratamiento. En la práctica, en la mayor parte del mundo donde es común la tuberculosis, no se cuenta antes de la quimioterapia con resultados confiables de antibiogramas. Además, los datos epidemiológicos sugieren que, en algunos contextos, la mayoría de los pacientes

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

con farmacorresistencia tratados antes, inicialmente presentaban farmacorresistencia primaria (1). Así, a menos que se cuente antes del tratamiento con los resultados de los antibiogramas, la farmacorresistencia en los pacientes previamente tratados debe describirse simplemente como tal, es decir, como “farmacorresistencia en pacientes previamente tratados”.

Una cepa con farmacorresistencia “natural” es una cepa salvaje que es resistente a un fármaco en particular sin haber estado jamás en contacto con él: ni el paciente con bacilos naturalmente resistentes ni la fuente de infección han recibido tratamiento con ese fármaco en el pasado. Este tipo de farmacorresistencia reviste escasa relevancia práctica. Las cepas salvajes raramente poseen suficiente resistencia natural como para afectar la respuesta al tratamiento normalizado. Una excepción es la tioacetazona, ya que la resistencia natural a este compuesto puede ser común en algunas áreas (2). La resistencia natural a la pirazinamida también es una característica de *Mycobacterium bovis* (3).

Referencias bibliográficas

1. Frieden TR et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
2. Thomas KL et al. Identification of tubercle bacilli from Indian patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1961, 25:747–758.
3. Zhang Y et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyraziononic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *Journal of Bacteriology*, 1999, 181: 2044–2049.

44. ¿En qué consisten el fenómeno del “descenso y ascenso” y el mecanismo del “régimen secuencial”?¹

*M. Espinal*²

La figura 16 ilustra, para la isoniazida, el fenómeno del “descenso y ascenso” que se observa con frecuencia en quienes no han sido tratados correctamente (1, 2).

El primer par de columnas representa una población bacteriana antes del inicio de la quimioterapia. El esputo del paciente es positivo por baciloscopía directa y el número total de bacilos es de 100 millones (10^8) o más, como suele observarse en cavernas de mediano tamaño. Un pequeño porcentaje (quizá, varios cientos de bacilos) son mutantes resistentes a, digamos, la isoniazida en las concentraciones habitualmente halladas en las cavernas (véase “¿Cómo se desarrolla la farmacorresistencia?”, página 221, y “¿Cuántos bacilos tuberculosos resistentes pueden hallarse en el esputo de pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso?”, página 231).

Después de comenzar la quimioterapia, el número total de bacilos desciende rápidamente (segundo par de columnas). Sin embargo, es el componente farmacosensible de la población (barras grises) el que disminuye, mientras que el componente resistente (barras negras) permanece prácticamente indemne. En el segundo mes (tercer par de columnas), el número total de bacilos ha disminuido más aún a expensas de los microorganismos sensibles.

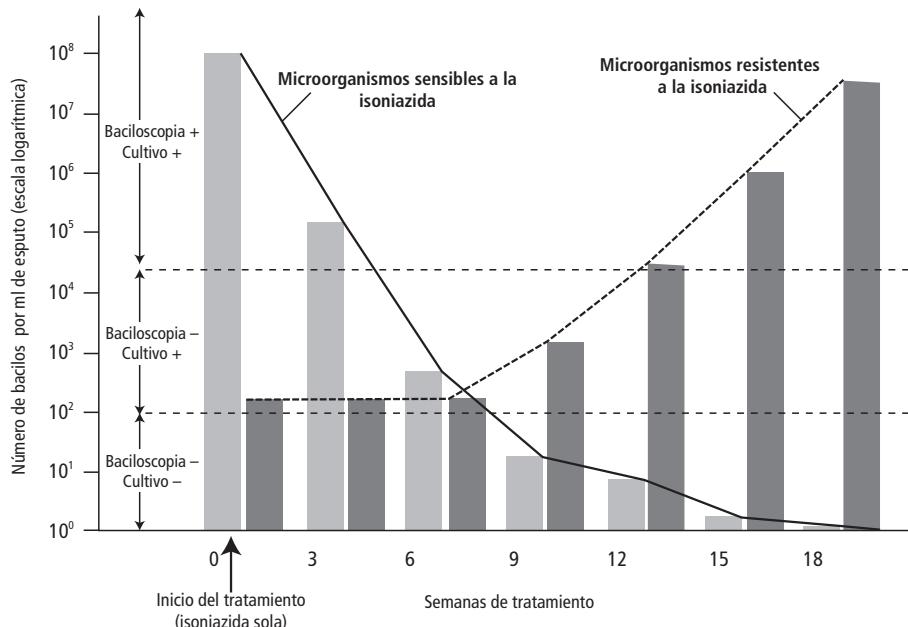
En el período subsiguiente (cuarto par de columnas), la cantidad total de bacilos permanece alrededor del mismo número; sin embargo, la estructura de la población ha cambiado fundamentalmente porque ahora predominan los mutantes resistentes.

Durante el período siguiente, los bacilos resistentes, ahora con una ventaja biológica, rápidamente sobrepasan a los bacilos sensibles remanentes.

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Figura 16
El fenómeno del "descenso y ascenso"^a



^a Fuente: referencias 1 y 2.

(quinto par de columnas). Después de alrededor del cuarto mes (sexto par de columnas), los microorganismos mutantes han reemplazado por completo a los gérmenes sensibles: la cepa se ha tornado íntegramente resistente y el número total de bacilos se acerca al número original (séptimo par de columnas).

Así, el esputo, con incontables bacilos, era al principio baciloscópicamente positivo. Luego de comenzar la quimioterapia, el contenido bacilar del esputo disminuyó marcadamente hasta llegar cerca del límite de "demonstrabilidad" por microscopía directa —marcado en la figura por la línea horizontal entre 10^4 y 10^5 —. (Para hallar alrededor de 10 bacilos ácido-alcohol resistentes en unos 100 campos de inmersión en aceite, el número de bacilos por mililitro de esputo debe ser de cerca de 50 000, es decir, de entre 10^4 y 10^5 . Véase el cuadro 2 en la sección "¿Cuán confiable es la baciloscopía de esputo?", página 15.) De allí en adelante, el contenido bacilar cayó aún más: el esputo se hizo negativo por la baciloscopía y positivo solo por el cultivo: el "descenso". Después de cierto tiempo, el contenido bacilar aumentó nuevamente y la baciloscopía del esputo se positivizó: el "ascenso". Lo que ocurre,

de hecho, es el “descenso” de los bacilos sensibles y el “ascenso” de los mutantes resistentes de la cepa.

El fenómeno del “descenso y ascenso” se previene mediante el empleo de regímenes poliquimioterápicos apropiados en el tratamiento de la tuberculosis. Los regímenes terapéuticos con cuatro fármacos en la etapa inicial y dos durante la etapa de continuación reducen el riesgo de seleccionar bacilos resistentes. El fundamento principal de los regímenes poliquimioterápicos es que los mutantes resistentes al medicamento A (por ejemplo, la rifampicina) son destruidos por el medicamento B (por ejemplo, la isoniazida) y los mutantes resistentes al compuesto B (isoniazida) son eliminados por el fármaco A (rifampicina) (3).

La aparición de polifarmacorresistencia como resultado de varias secuencias de tratamiento inapropiado ha sido recientemente denominada el mecanismo del “régimen secuencial” (4). Se postula que la resistencia puede surgir debido a la irregularidad del tratamiento, sin monoterapia. La selección de mutantes resistentes podría tener lugar después de que se han administrado diferentes regímenes, durante los cuales se producen varios ciclos de exterminio y nuevo crecimiento de los microorganismos resistentes. La resistencia podría surgir primero contra uno de los fármacos de la combinación, seguida por el desarrollo de resistencia a los otros compuestos, para originar una cepa polifarmacorresistente.

Referencias bibliográficas

1. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1948, 2:1009–1015.
2. Mitchison DA. Sensitivity testing. En: Heaf F, Rusby NL, eds. *Recent advances in tuberculosis*. London, Churchill, 1968.
3. Iseman MD. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21st century. *Chemotherapy*, 1999, 45:34–40.
4. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:10–15.

45. ¿Cuántos bacilos tuberculosos resistentes pueden hallarse en el esputo de pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso?¹

A. Pablos-Méndez²

Las mutaciones genéticas que confieren farmacorresistencia se producen espontáneamente y en las cepas salvajes existen bacilos resistentes aislados, es decir, en las poblaciones bacterianas normales que nunca han estado expuestas a los medicamentos antituberculosos. Este fenómeno se observó poco después del descubrimiento de la estreptomicina (1) y posteriormente se detectó que se producía con otros fármacos antituberculosos (2-5) (véase “¿Cómo se desarrolla la farmacorresistencia?”, página 221).

La demostración de mutantes resistentes preexistentes es relativamente fácil. Se inocula una cepa salvaje de *Mycobacterium tuberculosis* en un medio con concentraciones de, digamos, isoniazida, que oscilan entre 0 y 5 µg/ml de medio. Después de cerca de 14 días se desarrolla un abundante crecimiento en el medio sin isoniazida o con escaso fármaco (0,05 µg/ml). Los tubos con mayores concentraciones del medicamento permanecen claros al principio, pero después de unas tres semanas aparece cierto crecimiento de colonias. Durante las semanas siguientes el número de estas colonias aumenta y puede alcanzar varios cientos, según la concentración del fármaco. Cada colonia, por norma, se origina de un bacilo resistente preexistente en la cepa original (salvaje).

La frecuencia de mutantes farmacorresistentes en una cepa salvaje depende del origen de la cepa, del tipo de concentración del fármaco, y, en gran medida, del número total de bacilos. Como muestra el cuadro 49, la probabilidad de que existan mutantes disminuye sustancialmente a medida que desciende la población bacteriana. Así, por ejemplo, en una población de un

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Director Asociado, Fundación Rockefeller, Nueva York, NY, EUA.

Cuadro 49

Cantidad promedio de mutantes resistentes a diferentes fármacos hallados en poblaciones bacterianas salvajes de diversos tamaños, sobre la base del número de colonias después de 28 días y de observaciones realizadas en más de 50 cepas salvajes de bacilos tuberculosos humanos en medio de Löwenstein-Jensen con agregado de fármacos^a

Concentración del fármaco ($\mu\text{g/ml}$)	Cantidad de bacilos en la población bacteriana expuesta al fármaco ^b			
	10^8	10^6	10^4	10^2
Isoniazida				
0,05	–	20 000–40 000	0–400	0–4
0,1	4 000	0–200	0–2	0
0,2	500	0–40	0	0
1,0	330	0–10	0	0
5,0	–	0–10	0	0
Rifampicina				
5	~20 000	–	–	~2
10	~750	–	–	0
20	0–1	–	–	0
40	0	–	–	0
80	0	–	–	0
Etambutol				
1,0	–	0–15 000	–	–
1,5	–	0–120	–	–
2,0	–	0–2	–	–
3,0	–	0	–	–
Pirazinamida				
10,0	–	0–1 000 000	0–10 000	0–100
50,0	–	0–30 000	0–300	0–3
Estreptomicina				
1,0	–	1 000–200 000	10–2 000	0–20
4,0	–	0–100	0–1	0
10,0	–	0–10	0	0
100,0	–	0–1	0	0

^a Fuente: referencias 4–7.

^b Los estudios con rifampicina requieren mayor número de bacilos dada la menor frecuencia de resistencia espontánea.

millón (10^6) de bacilos tuberculosos, el número de mutantes resistentes a 0,05 $\mu\text{g/ml}$ de isoniazida oscila entre 20 000 y 40 000; en una población de 100 (10^2), el número de microorganismos resistentes es proporcionalmente

menor (solo 0–4 con la misma concentración del medicamento). Esta dependencia cuantitativa o numérica es un factor de suma importancia práctica.

De tal modo, los mutantes farmacorresistentes estarán presentes antes de iniciar el tratamiento, sobre todo en las lesiones que albergan gran cantidad de bacilos tuberculosos, por ejemplo, en las cavernas pulmonares de pacientes no tratados. El número de bacilos hallados habitualmente en las cavernas (de unos 2,5 cm de diámetro) es del orden de los 100 millones (10^8). Como regla empírica, la frecuencia promedio de mutantes resistentes es de ~1 en 10^6 a la isoniazida y de ~1 en 10^8 a la rifampicina.

Los mutantes con resistencia doble, previstos en ~1 en 10^{14} bacilos, son extremadamente improbables. El número de bacilos resistentes a cualquier fármaco es mucho menor durante la latencia, en pacientes sin lesiones cavitarias y después de la etapa intensiva de la quimioterapia.

El cuadro 50 muestra la cantidad estimada de mutantes resistentes en dos poblaciones bacterianas: una con 100 millones (10^8) de bacilos y la otra con 100 000 (10^5), que se han reproducido expuestos a concentraciones de fármacos como las que se alcanzan en las cavernas. Las cifras del cuadro 50

Cuadro 50

Cantidades estimadas de mutantes resistentes en poblaciones de 10^8 y 10^5 bacilos tuberculosos^a

Régimen	Concentración intracavitaria del fármaco ($\mu\text{g/ml}$)		No. de bacilos resistentes en una población de:	
	Isoniazida	Estreptomicina	10^8	10^5
Isoniazida (monoterapia)	1,0	–	330	0
	0,2	–	500	0
	0,1	–	4 000	4
Estreptomicina (monoterapia)	–	20	40	0
	–	4	4 000	4
	–	2	>500 000	>500
Isoniazida más estreptomicina	1,0	20	0	0
	1,0	4	0	0
	1,0	2	>1,6	0
	0,2	20	0	0
	0,2	4	0	0
	0,2	2	>2,5	0
	0,1	20	0	0
	0,1	4	0	0
	0,1	2	>20	0

^a Fuente: referencia 4.

adquieren gran importancia práctica cuando se aplican a situaciones reales. Por ejemplo, un paciente con tuberculosis cavitaria notoriamente positiva en la baciloscopía podría ser tratado con isoniazida sola. Como muestra el cuadro 50, el número de mutantes resistentes a la isoniazida presentes al comienzo del tratamiento podría ser sustancial. A una concentración intracavitaria de isoniazida tan alta como 1 µg/ml, existirían cerca de 300 microorganismos resistentes; a una concentración de 0,2 µg/ml, el número de mutantes resistentes podría ser del orden de los 500, y a una concentración muy baja de 0,1 µg/ml, podrían ser 4000.

Así, en las grandes poblaciones intracavitarias existen apreciables cantidades de bacilos farmacorresistentes que son capaces de multiplicarse y que no serán afectados por la monoterapia, por ejemplo, con isoniazida. Este hallazgo explica los frecuentes fracasos observados con la monoterapia de pacientes con grandes cantidades de bacilos en su esputo (véase “¿En qué consisten el fenómeno del ‘descenso y ascenso’ y el mecanismo del ‘régimen secuencial?’”, página 228; “¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios?”, página 211).

Sin embargo, cuando se medica al paciente con dos fármacos activos, por ejemplo, isoniazida y estreptomicina, la situación es completamente diferente (véase la parte inferior del cuadro 50). Los mutantes resistentes a un fármaco son, por norma, sensibles al otro, y viceversa. Solo los mutantes resistentes a ambos compuestos simultáneamente son motivo de preocupación. Como puede observarse en la parte baja del cuadro, esos mutantes doblemente resistentes están presentes, si es que están, solo cuando la concentración del medicamento es excepcionalmente baja. Afortunadamente, esas situaciones son raras.

Otro hallazgo importante fue que, cuando la población bacteriana disminuye de, digamos, 10^8 a 10^5 , como suele suceder después de iniciarse la quimioterapia eficaz (véase la columna final en el cuadro 50), existe escasa probabilidad de que haya algún mutante resistente a un solo fármaco y virtualmente ninguna probabilidad de que existan mutantes doblemente resistentes.

Estos hallazgos indican que lo más probable es que la quimioterapia con dos o más fármacos eficaces destruya cualquier mutante resistente que exista. El tratamiento terapéutico adecuado, en particular con una etapa intensiva inicial, podría reducir tan marcadamente la población bacteriana total que el riesgo de que aparezcan nuevos mutantes resistentes se tornaría mínimo. Así, después de una etapa intensiva inicial, la quimioterapia podría continuar menos intensivamente, por ejemplo, pasando de cuatro fármacos a dos. Esta hipótesis fue respaldada por datos experimentales en la tuberculosis murina y ha sido el fundamento de los regímenes medicamentosos de dos etapas actualmente en uso.

Referencias bibliográficas

1. Crofton J, Mitchison DA. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 1948, 4:1009–1015.
2. Canetti G, Saenz A. Sur l'apparition tardive de variantes bacillaires résistantes au cours du titrage de la streptomycino-sensibilité du bacilli tuberculeux. [Sobre la aparición tardía de variantes bacilares resistentes en el curso de la determinación de la sensibilidad de los bacilos tuberculosos a la estreptomicina.] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1949, 77:611–619.
3. Cohn ML, Middlebrook G, Russell WF Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1959, 38:1349–1355.
4. Canetti G, Grosset J. Teneur des souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis* en variants résistants à l'isoniazide et en variants résistants à la streptomycine sur milieu de Loewenstein-Jensen. [Porcentaje de cepas salvajes de *Mycobacterium tuberculosis* en variantes resistentes a la isoniazida y en variantes resistentes a la estreptomicina en un medio de Loewenstein-Jensen]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1961, 101:28–46.
5. Canetti G, Le Lirzin M. Some comparative aspects of rifampicin and isoniazid. *Tubercle*, 1968, 49:367–376.
6. Rist N. La resistance de bacilli tuberculeux a la rifampicine. [Resistencia de los bacilos tuberculosos a la rifampicina.] *Revue de Tuberculose et Pneumologie (Symposium Rifadidine)*, 1969, 33bis:33–38.
7. Le Lirzin M, Djurøvic V. etude sur milieu de Loewenstein-Jensen de la composition des souches sauvages de *Mycobacterium tuberculosis* en variants résistants à la rifampicine et en variants résistants al l'éthambutol. [Estudio en un medio de Loewenstein-Jensen de la composición de las cepas salvajes de *Mycobacterium tuberculosis* en variantes resistentes a la rifampicina y al etambutol]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1971, 120:531–548.

46. ¿Cuáles son las causas de la tuberculosis farmacorresistente?

M. Espinal¹ y T. Frieden²

La tuberculosis farmacorresistente es un problema generado por el hombre. El error humano es el principal factor asociado con la generación de cepas farmacorresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (1, 2). La resistencia a los fármacos antituberculosos es producto de mutaciones cromosómicas espontáneas, independientes; los regímenes terapéuticos que incluyen varios fármacos previenen, por lo tanto, la farmacorresistencia (3). El desarrollo de farmacorresistencia es casi siempre el resultado de una farmacoterapia inadecuada, la que a su vez puede ser producto del error médico (factores relacionados con el proveedor sanitario), la falta de disponibilidad de medicamentos (factores relacionados con la atención), o el fracaso del programa de control de la tuberculosis para abordar el tema de la adherencia del paciente (4-7).

La causa más común de tuberculosis farmacorresistente es, sin dudas, la falta de un sistema adecuadamente organizado que asegure la quimioterapia eficaz (es decir, los programas nacionales antituberculosos), y en particular la ausencia de un programa directamente observado ejecutado con eficacia. Además, los errores que pueden inducir la selección de bacilos resistentes son la prescripción de un régimen inadecuado (8, 9) y el agregado de un fármaco extra en el caso de un régimen fallido, lo que en definitiva constituye una monoterapia. Los errores en la atención son la falta de disponibilidad de regímenes terapéuticos normalizados; la dificultad de los pacientes de escasos recursos para obtener todos los fármacos necesarios; la escasez de fármacos antituberculosos; y el empleo de fármacos (o combinaciones de ellos) de biodisponibilidad dudosa.

Un principio básico de la lucha antituberculosa es que el sistema de salud, y no el paciente, es responsable y debe responder por asegurar un tratamiento

¹ Funcionario Médico, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

² Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

completo a todos los pacientes que inician la quimioterapia. El argumento ético y pragmático para esta posición es que el control de la tuberculosis en general, y la prevención de la tuberculosis farmacorresistente en particular, constituyen un *tema de interés público*. Este asunto de interés público beneficia no solo a los individuos (al curar su enfermedad), sino también a la comunidad en general, al prevenir los casos de tuberculosis y la aparición de farmacorresistencia. Así, los programas antituberculosos deben aceptar que la adherencia a la autoadministración de la medicación es impredecible y que se debe brindar una observación del tratamiento accesible y aceptable para el paciente y que responda ante el sistema de salud para asegurar la curación (véase “¿Cuáles son las ventajas de la observación directa del tratamiento?”, página 209). En términos sencillos, si el paciente desarrolla farmacorresistencia debido a la toma incorrecta de la medicación, esto es una falta legal y ética, y es responsabilidad del sistema terapéutico por fallar en organizar eficazmente la quimioterapia, incluida la observación directa. Por lo tanto, una tasa de farmacorresistencia alta se percibe, correctamente, como un síntoma de mal funcionamiento de un programa en el pasado.

Una vez adquirida la resistencia a un fármaco, es cada vez más probable que los pacientes adquieran más resistencia por un mal tratamiento. Así, las cepas de los bacilos tuberculosos se tornan secuencialmente resistentes a otros compuestos y pueden desarrollar polifarmacorresistencia (por ejemplo, resistencia por lo menos a la isoniazida y la rifampicina).

La mejor manera de prevenir la farmacorresistencia es asegurar la provisión de regímenes eficaces de tratamientos acortados directamente observados con fármacos de primera línea para todos los casos de tuberculosis de diagnóstico reciente. Esto podría ejecutarse dentro de la estructura de un programa de lucha antituberculosa bien estructurado.

Referencias bibliográficas

1. Crofton J. Possible causes of the failure of the treatment of pulmonary tuberculosis; how to avoid them. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1980, 55:93–101.
2. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
3. Cohn ML, Middlebrook G, Russell WF Jr. Combined drug treatment of tuberculosis. I. Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1959, 38:1349–1355.
4. Barnes PF. The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1987, 136:325–328.
5. Crofton J et al. *Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997 (documento WHO/TB/96.210 (Rev.1) S).
6. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 147:1311–1320.

7. Pablos-Méndez A et al. Nonadherence in tuberculosis treatment: predictors and consequences in New York City. *American Journal of Medicine*, 1997, 102:164–170.
8. Uplekar M, Pathania V, Ravaglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet*, 2001; 358:912–916.
9. Uplekar M, Pathania V, Ravaglione M. *Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions and emerging policy framework*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.285).

47. ¿Cómo puede prevenirse la aparición de la farmacorresistencia?

T. Frieden¹

La farmacorresistencia puede prevenirse mediante el empleo de regímenes terapéuticos adecuados y con los debidos recaudos para asegurar que se los toma correctamente.

Un régimen adecuado siempre incluye por lo menos dos fármacos a los cuales es sensible el microorganismo que presenta el paciente. Varias son las precisiones adicionales que deben tenerse en cuenta. La pirazinamida es relativamente ineficaz para prevenir la aparición de farmacorresistencia a los fármacos coadyuvantes (1). Así, el tratamiento con un régimen de isoniazida y pirazinamida puede conducir a la aparición de microorganismos resistentes a la isoniazida (y luego resistentes a la pirazinamida), incluso si la cepa aislada fue inicialmente sensible a ambos fármacos. Durante la etapa inicial de la quimioterapia, cuando la carga bacteriana es alta y los microorganismos se multiplican con rapidez, es particularmente importante el empleo de varios compuestos a los cuales sea sensible el microorganismo del paciente. En la etapa de continuación de la quimioterapia, es menos probable que aparezca farmacorresistencia. Debido a la función esencial de la rifampicina en el tratamiento de casos individuales y el control de la enfermedad en la comunidad (véase “¿Por qué se requieren medidas especiales para proteger a la rifampicina?”, página 223), deben emplearse siempre los regímenes adecuados que minimizan el riesgo de adquisición de resistencia, particularmente la rifampicina.

Las autoridades nacionales deben realizar la elección de un régimen adecuado de acuerdo con las recomendaciones internacionales, los datos científicos de estudios clínicos controlados y el conocimiento del perfil de sensibilidad al fármaco en la comunidad donde se están organizando los regímenes terapéuticos.

¹ Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

Con los regímenes óptimos, las posibilidades de curación son máximas; además, se minimizan la complejidad, la toxicidad, el costo y el riesgo de desarrollar farmacoresistencia adicional. Sin embargo, incluso un régimen óptimo será inútil si no se lo emplea correctamente. Un régimen “ideal” resulta de escasa utilidad, y puede ser contraproducente, si no es aceptado y aplicado ampliamente. El uso extendido de regímenes normalizados adecuados reducirá enormemente el riesgo de farmacoresistencia. Para este fin, muchos países incluyen a organizaciones profesionales (por ejemplo, sociedades de neumonología) y autoridades de salud pública para lograr un consenso sobre los regímenes normalizados que se recomiendan para todos los pacientes.

El sintagma “empleo correcto de un régimen” significa que los fármacos se toman en las dosificaciones correctas, en los momentos adecuados y durante el tiempo que corresponde. Las dosis altas aumentan la toxicidad sin un incremento correspondiente de la eficacia; las dosis bajas pueden reducir la eficacia y posibilitar la aparición de farmacoresistencia. Los fármacos de primera línea deben tomarse como dosis única. Dividir los fármacos de primera línea en varias dosis por día disminuye el pico de concentración medicamentosa y, por ende, reduce la eficacia y puede incrementar el riesgo de aparición de farmacoresistencia (2, 3).

Las combinaciones de dosis fijas de los fármacos antituberculosos pueden prevenir la aparición de farmacoresistencia al asegurar que un fármaco en particular no pueda tomarse solo (véase “¿Cuáles son las ventajas y desventajas de las combinaciones fijas de fármacos antituberculosos?”, página 216). Sin embargo, tomar menos que la cantidad de comprimidos recomendados de una combinación medicamentosa de dosis fijas puede exponer al organismo del paciente a concentraciones subinhibitorias de múltiples medicamentos. Además, existen posibles problemas con la biodisponibilidad de las combinaciones de dosis fijas. No se ha demostrado que el empleo de combinaciones de dosis fijas reduzca el riesgo de farmacoresistencia.

El único medio para asegurar la prevención de la farmacoresistencia es el empleo de la observación directa de un régimen terapéutico adecuado. Ejecutada como corresponde, la observación directa garantiza que las medicaciones se tomen en las dosis correctas, con los debidos intervalos y por el tiempo necesario. (Véase “¿Cuáles son las ventajas de la observación directa del tratamiento?”, página 209.)

Allí donde se ha realizado observación directa, los regímenes terapéuticos normalizados han prevenido el desarrollo de farmacoresistencia, incluso en el marco de tasas de infección por el VIH altas (4–6).

Referencias bibliográficas

1. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, 76:S771–S781.
2. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
3. Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1960, 23:535–585.
4. Zhang LX et al. Trend of initial drug resistance of tubercle bacilli isolated from new patients with pulmonary tuberculosis and its correlation with the tuberculosis programme in Beijing. *Tubercle and Lung Disease*, 1995, 76:100–103.
5. Kenyon TA et al. Low levels of drug resistance amidst rapidly increasing tuberculosis and human immunodeficiency virus co-epidemics in Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:4–11.
6. Churchyard GJ et al. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4: 433–440.

48. ¿Cuán confiables son los antibiogramas?¹

M. Espinal²

Es difícil llevar a cabo antibiogramas en forma precisa, incluso cuando se cuenta con personal especializado e instalaciones de laboratorio de alto nivel. En países donde los recursos humanos y las instalaciones adecuadas para esos análisis no abundan, es aún más difícil lograr esa precisión.

En la década pasada se ha aprendido mucho sobre la fiabilidad de los antibiogramas. Una iniciativa internacional conducida por la OMS y la UICTER ha mejorado nuestro conocimiento sobre el desempeño de los laboratorios de referencia nacionales e internacionales, incluidos muchos de países con recursos limitados (1, 2). Esta iniciativa, conocida como la Red de Laboratorios de Referencia Supranacionales, fue establecida para mejorar la calidad de los antibiogramas en los laboratorios de referencia nacional y para validar los datos logrados en encuestas llevadas a cabo dentro del Proyecto Mundial OMS/UICTER sobre Vigilancia de la Farmacorresistencia.

Como parte de esta iniciativa se llevaron a cabo cinco rondas de valoración de la eficiencia en forma anual, entre 1994 y 1998. Un laboratorio coordinador envió cepas de referencia de *Mycobacterium tuberculosis* a todos los laboratorios supranacionales participantes. Se solicitó a los laboratorios que analizaran el patrón de sensibilidad de las cepas de referencia mediante sus métodos habituales y que clasificaran los cultivos como resistentes o sensibles. Los resultados se compararon con un patrón que se obtuvo de los resultados críticos (es decir, la mayoría). Algunos de los laboratorios supranacionales también redistribuyeron las cepas a varios laboratorios nacionales de referencia (subredes) alrededor del mundo.

La sensibilidad global acumulada para la farmacorresistencia fue de 95%, la especificidad de 95% y la reproducibilidad de 96% (3). En 1998, la sensibilidad global acumulada para la farmacorresistencia a la isoniazida y la rifampicina fue de 100% y la especificidad global fue de 99% y 100%,

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

respectivamente. Sin embargo, tres laboratorios supranacionales y algunos laboratorios de referencia nacionales produjeron resultados que estuvieron por debajo del estándar (baja especificidad), lo que sugiere que la errónea clasificación de las cepas sensibles como resistentes todavía es un asunto preocupante, incluso en laboratorios altamente calificados y en el contexto de valoraciones de la eficiencia cuidadosamente realizadas. (La valoración de la eficiencia sobreestima la precisión del laboratorio cuando se la compara con la práctica habitual, ya que los laboratorios generalmente brindan especial atención a los paneles de muestras analizados para valorar la eficiencia.)

El mejoramiento de la valoración de la eficiencia ha sido notable, pero es importante destacar que la iniciativa de la OMS/UICTER apunta a la vigilancia y no a la práctica clínica. Cada tres a cinco años se realizan encuestas. La información para la adopción de medidas clínicas sobre la base de los antibiogramas en ámbitos con recursos exiguos todavía es muy limitada. La dificultad y la no confiabilidad del análisis de la sensibilidad de los fármacos de reserva constituyen limitaciones adicionales. Más aún, por lo general existe solo un laboratorio de referencia nacional en cada país con recursos limitados. Queda claro que solo en contadísimas ocasiones estarían estos laboratorios en condiciones de afrontar los análisis de sensibilidad con fines clínicos. Finalmente, vale la pena recordar que las medidas clínicas adoptadas sobre la base de antibiogramas no confiables pueden ser nocivas para el paciente (véase “¿Qué consecuencias pueden acarrear los resultados erróneos en los antibiogramas?”, página 245). De tal modo, a menudo es prudente limitar el empleo de los antibiogramas a los casos en los que fracasa la quimioterapia normalizada acortada bajo observación directa, puesto que el riesgo de farmacoresistencia es mayor en estos pacientes.

Las nuevas técnicas de cultivo que emplean medios líquidos permiten obtener resultados con mayor rapidez, pero pueden aumentar el riesgo de contaminación cruzada de los cultivos en el laboratorio y son generalmente costosas. En el futuro, es posible que las técnicas moleculares o basadas en el crecimiento rápido permitan identificar a los pacientes con resistencia a la rifampicina: aquellos a los que los regímenes normalizados probablemente no curarán. En la actualidad, sin embargo, tales técnicas identifican a menos de 80% de las cepas clínicas resistentes a la rifampicina, son onerosas y no han sido probadas.

Referencias bibliográficas

1. Laszlo A et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/UICTER Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:231–238.

2. Pablos-Méndez A et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:1641-1649.
3. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/UICTER global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Report No. 2: prevalence and trends*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).

49. ¿Qué consecuencias pueden acarrear los resultados erróneos en los antibiogramas?¹

*M. Espinal*²

Las posibles consecuencias de los resultados erróneos en los antibiogramas son:

- clasificación incorrecta de cepas;
- cambios innecesarios en la quimioterapia;
- empleo de fármacos de reserva; lo que conduce a:
 - mas toxicidad
 - menor probabilidad de curación
 - atención más dificultosa
 - necesidad de hospitalización
 - mas trabajo de laboratorio
 - mayor requerimiento de personal
 - mayores costos.

Las cepas resistentes pueden ser incorrectamente clasificadas como sensibles y viceversa. Si las cepas sensibles se informan como resistentes, los regímenes pueden ser modificados innecesariamente e introducirse los fármacos de reserva, si se cuenta con ellos. Sin embargo, tales compuestos son por lo general más tóxicos, menos eficaces y más costosos que los medicamentos empleados para la quimioterapia primaria (1). En una reseña de 14 estudios que incluyeron cultivos de esputo en más de 100 pacientes, se identificaron cultivos positivos falsos en 13 (93%) de ellos (2). Los cultivos positivos falsos pueden deberse a contaminación de los dispositivos clínicos, errores administrativos y contaminación cruzada en el laboratorio. De los 236 pacientes con cultivos positivos falsos comunicados con suficiente detalle,

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

158 (67%) fueron tratados, algunos de los cuales experimentaron toxicidad medicamentosa, así como hospitalización innecesaria, análisis de laboratorio e investigación de los contactos. Sin dudas, los errores de laboratorio no son raros sino que el personal clínico y de laboratorio suele pasarlos por alto.

La atención de los pacientes ambulatorios que reciben fármacos de reserva puede ser dificultosa. Tales pacientes suelen tener que ser hospitalizados por períodos prolongados, lo que es muchas veces más oneroso que el tratamiento domiciliario y supone el riesgo de la diseminación intrahospitalaria de la tuberculosis. Se requerirá más personal, en especial para el trabajo de laboratorio adicional necesario (estudios reiterados de las funciones renal y hepática, análisis de sangre y seguimiento bacteriológico estrecho), y esto añadirá costos al tratamiento hospitalario. De este modo, puede haber gran derroche de recursos destinados a los servicios terapéuticos, tan solo debido a los antibiogramas erróneos.

Nunca se recalcará lo suficiente que, independientemente del grado de desarrollo alcanzado por los servicios de laboratorio de un país, ningún laboratorio debe embarcarse en realizar antibiogramas y re-tratamiento con fármacos de reserva en tanto existan deficiencias para la detección de casos y la quimioterapia primaria. En tales casos, los recursos deben emplearse para mejorar la quimioterapia, con el tratamiento normalizado, de las personas en las que la tuberculosis se ha diagnosticado recientemente. Esa es todavía la manera más eficaz para prevenir el desarrollo de farmacorresistencia, un problema creado por el hombre.

Referencias bibliográficas

1. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:51–71.
2. Burman WJ, Reves RR. Review of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis* and recommendations for avoiding unnecessary treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:1390–1395.

50. ¿De qué regímenes de reserva se dispone y cuál es su lugar en los programas de control de la tuberculosis?¹

M. Espinal²

Los regímenes de reserva se emplean en pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente (véase “¿Cómo se desarrolla la farmacorresistencia?”, página 221). Puesto que tal resistencia es la consecuencia de la quimioterapia incorrecta, el re-tratamiento con regímenes de reserva es evitable. Antes de repasar los diversos regímenes de reserva, se analizarán algunos principios pertinentes a la conducción del re-tratamiento. Sin un marco organizativo tal como el que se sugiere en la estrategia DOTS (véase “¿Qué es el DOTS?”, página 275) y sin el conocimiento sobre los requisitos operativos de la quimioterapia con los regímenes de reserva, las posibilidades de éxito son mínimas. Esto se ha demostrado incluso en ámbitos con recursos suficientes, donde la falta de un marco organizativo eficaz posibilitó un rápido crecimiento de la tuberculosis y la farmacorresistencia (1).

El suministro de regímenes de reserva puede significar un drenaje inadmisible de los recursos, especialmente en los países con limitados medios financieros, instalaciones sanitarias y personal, cuyo presupuesto gubernamental anual para la salud puede ser de menos de US\$ 1 per cápita. Sería irracional que un país distrajera recursos para el re-tratamiento con regímenes de reserva cuando gran parte de los casos nuevos contagiosos permanecen sin tratamiento o incorrectamente medicados y la quimioterapia acortada con fármacos de primera línea no ha logrado concretar todas sus posibilidades (2). La demanda excesiva de fármacos de reserva refleja la conducción incorrecta del tratamiento de corta duración. El círculo vicioso que se ilustra en la figura 17 puede manifestarse con demasiada facilidad.

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario médico, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Figura 17
Ciclo del fracaso del programa terapéutico



Conducción del re-tratamiento

El tratamiento de pacientes cuyos microorganismos son resistentes a los fármacos habituales o que no los toleran presenta muchas dificultades. Estas dificultades son producto de los propios medicamentos y, en gran medida, de las actitudes del personal sanitario.

Salvo contadas excepciones, los fármacos de reserva no son altamente eficaces. A menudo provocan reacciones tóxicas que no solo son desagradables, a veces, también pueden ser peligrosas. Tal situación puede obligar a reducir la dosis, lo que disminuye la eficacia. Más aun, los medicamentos de reserva son costosos y varios son inestables en climas tropicales. La dosificación intermitente por lo general no es posible y varios fármacos de reserva pueden requerir varias tomas al día, lo que complica aún más su administración.

Un porcentaje significativo de los pacientes con enfermedad farmacorresistente pertenece a grupos cuya cooperación no es fácil de lograr, como los alcohólicos, los drogadictos, los presos y los sin techo. Se necesitan esfuerzos especiales de persuasión para lograr que completen el prolongado y arduo régimen de quimioterapia. Por lo tanto, muchas autoridades recomiendan que el tratamiento con los fármacos de reserva se inicie en el hospital para facilitar la observación directa de los efectos tóxicos y la supervisión de la regularidad de la quimioterapia. El tratamiento ambulatorio solo debe administrarse después de cerciorarse de que el régimen medicamentoso es tolerado y que el paciente cooperará. Sin embargo, a los pacientes suele desagradarles la disciplina hospitalaria y no es raro que decidan abandonar el nosocomio. Por ende, se requiere considerable determinación para persuadirlos de que no suspendan el tratamiento, ya que no obstante todos sus

inconvenientes, es por lo general lo único que puede evitar su muerte. Si el personal sanitario está convencido de ese riesgo, a veces puede lograr que el paciente coopere, pero esto significa que cada comprimido debe ser ingerido ante la observación directa de un trabajador de la salud comprometido.

Dada la alta complejidad de los análisis microbiológicos y bioquímicos necesarios para el seguimiento, es evidente que la organización del re-tratamiento con medicamentos de reserva exige medidas especiales. Estas suponen una importante sangría por: tiempo del personal capacitado, camas hospitalarias y recursos financieros. No se dispone de muchos datos sobre los costos de la atención de la tuberculosis polifarmacorresistente en entornos de escasos recursos, pero el costo total por tratar uno de estos casos en los Estados Unidos es de US\$ 100 000 (3). Surgen datos alentadores sobre el empleo de los regímenes de reserva en condiciones de programa cuidadosamente seleccionadas (4). En ámbitos de escasos recursos, puede ser posible limitar al máximo el empleo de la hospitalización; esto presenta muchas ventajas para el paciente y para el sistema de atención de la salud. La OMS y varios socios están probando una estrategia nueva para atender casos de tuberculosis polifarmacorresistente en países de ingresos bajos y medios, a través del empleo de los medicamentos de reserva dentro de la estrategia DOTS y la optimización al máximo de la quimioterapia ambulatoria. El objetivo es evaluar la factibilidad y la eficacia en función de los costos del empleo de estos fármacos bajo la supervisión general de los programas nacionales antituberculosos (5). La iniciativa no es apropiada para entornos donde no se ha implementado una estrategia eficaz de control, como el DOTS.

Regímenes de re-tratamiento para pacientes con microorganismos resistentes a los medicamentos habituales

Al planear un régimen de reserva se deben observar ciertos principios. Los fármacos no deben haber sido empleados antes: en muchos casos, prescribir un medicamento que ya ha sido utilizado no ofrece ventajas. El régimen inicial debe incluir por lo menos tres fármacos ante los cuales es probable que los bacilos sean totalmente sensibles. No se deben dejar compuestos de reserva: se debe prescribir el régimen probablemente más eficaz. Si no se cuenta con la posibilidad de efectuar antibiogramas y los recursos son limitados, se pueden emplear los regímenes normalizados de re-tratamiento con fármacos de reserva (6). Es importante tener en cuenta los regímenes que el paciente ha recibido previamente, y si se los administró en su totalidad con observación directa y por cuánto tiempo. Incluso cuando no son posibles los antibiogramas, se deben agotar los medios para lograr obtener un perfil de sensibilidad preciso en los pacientes cuya quimioterapia con fármacos de

primera línea ha fracasado, especialmente si el tratamiento fue en realidad administrado bajo observación directa.

Si no se cuenta con los resultados de los antibiogramas, se deben emplear por lo menos tres fármacos que no hayan sido utilizados antes, como un aminoglucósido, etionamida y ofloxacina, así como un antibiótico inyectable, como capreomicina, amikacina o kanamicina. Todo régimen de reserva debe administrarse en forma diaria y bajo observación directa. Los resultados bacteriológicos (frotis y, si es posible, cultivo) también deben ser monitoreados. La pirazinamida y el etambutol pueden agregarse como el cuarto y quinto fármaco de elección (incluso cuando se los ha empleado previamente, debido a la baja probabilidad de resistencia). Otra opción es reemplazar el etambutol con la cicloserina (o el ácido *p*-aminosalicílico). Una etapa intensiva de tres a seis meses debe ser seguida por una etapa de continuación de 15 a 18 meses con dos o tres de los medicamentos más activos y mejor tolerados.

Si se cuenta con los resultados de los antibiogramas, planear un régimen dependerá de varios factores, tales como los fármacos a los cuales la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* es resistente. La OMS recomienda tres o cuatro medicamentos orales más uno inyectable ante los cuales la cepa aislada sea sensible, por de tres a seis meses y luego por lo menos tres fármacos orales eficaces por entre 15 y 18 meses adicionales. En el cuadro 51 se consignan ejemplos de regímenes de reserva posiblemente útiles; todos son regímenes diarios (6). Existen algunos indicios de que una duración mayor de la quimioterapia con aminoglucósidos se asocia con una tasa de éxito superior (7).

Las dosificaciones y los efectos adversos de los medicamentos de reserva se tratan en la sección 23 (véase “¿Cuál es el efecto terapéutico y cuál la toxicidad de los medicamentos antituberculosos?”, página 124).

La respuesta de los pacientes con cepas polifarmacorresistentes a los medicamentos de segunda línea es variable. Se ha comunicado una tasa de curación de 56% que se incrementa a 85% después de agregar la cirugía en la enfermedad crónica (8). Parece que los pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente sin antecedentes de tratamiento previo responden mejor a la quimioterapia que pacientes similares que han sido tratados previamente. De hecho, en varias series de pacientes sin cursos de tratamiento previos se comunicaron tasas de curación de 75%–96% (9–11). Estas series, sin embargo, provienen de países de ingresos altos o se han logrado con amplio respaldo clínico, de laboratorio y programático, y emplearon regímenes medicamentosos especialmente adaptados. Se requieren datos de los países con recursos limitados que ilustren sobre los aspectos programáticos (12). El desafío para muchos de estos entornos con recursos limitados es la ejecución en el orden nacional de regímenes especialmente adaptados con los regímenes de reserva.

Cuadro 51

Resumen de los regímenes de reserva^a

Etapa inicial		Etapa de continuación	
Fármacos ^b	Ritmo y período de administración	Fármacos	Ritmo y período de administración
Resultados de antibiogramas no disponibles:			
KAN ^c + ETH + OFL + Z + E	Diario (3–6 meses)	ETH + OFL + E (hasta 18 meses)	Diario
Resultados de antibiogramas disponibles:			
Resistentes a H y S:	Diario	R + E (ETH) ^d	Diario
R + KAN ^c + Z + E	(3 meses)	(hasta 6 meses)	
Resistentes a al menos H y R:	Diario	Todas excepto	Diario
3–4 orales y uno inyectable	(3–6 meses) ^e	las inyectables (15–18 meses)	

^a Fuente: referencia 5.^b H = isoniazida, R = rifampicina, E = etambutol, Z = pirazinamida, S = estreptomicina, ETH = etionamida, KAN = kanamicina, OFL = ofloxacina. (Para las dosificaciones, véase "¿Cuál es el efecto terapéutico y cuál la toxicidad de los medicamentos antituberculosos?", página 124)^c También se pueden emplear amikacina o capreomicina.^d Emplear ETH en lugar de E si existe resistencia a H, E y S.^e Se deben emplear los fármacos ante los cuales la cepa aislada es sensible. La etapa inicial mínima debe ser de tres meses, pero puede extenderse hasta alcanzar la conversión baciloscópica o del cultivo.**Referencias bibliográficas**

1. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
2. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552).
3. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. *Journal American Medical Association*, 1993, 270:65–68.
4. *Tuberculosis en el Perú: Informe*. Lima, Ministerio de Salud, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, 1999.
5. *Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)*. Geneva, World Health Organization, 2000 (documento WHO/CDS/TB/2000.279).
6. Crofton J et al. *Directrices para el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997 (documento WHO/TB/96.210 (Rev.1) S).
7. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1223–1228.
8. Iseman MD et al. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *American Review of Respiratory Disease*, 1990, 141:623–625.

9. Telzak EE et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:907–911.
10. Park SK, Kin LT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary TB resistant to isoniazid and rifampicin. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:877–884.
11. Geerligs WA et al. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:758–764.
12. Espinal MA et al. Rational “DOTS Plus” for the control of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:561–563.

51. ¿Qué papel desempeña el tratamiento de la infección tuberculosa latente en un programa de control de la tuberculosis?

M. E. Villarino¹

La OMS recomienda (1, 2) que los programas antituberculosos proporcionen quimioterapia para la infección tuberculosa latente (ITL), también denominado tratamiento preventivo, para:

- **Niños de menos de 5 años en contacto domiciliario con pacientes baciloscopíicamente positivos**

Los lactantes y niños pequeños con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* corren gran riesgo de desarrollar rápidamente la enfermedad. Los lactantes de hasta 2 años corren particularmente un alto riesgo de desarrollar meningitis tuberculosa o tuberculosis miliar potencialmente letales (3).

- **Personas coinfecadas por el VIH y *M. tuberculosis***

Entre los infectados por el VIH, tuberculino-positivos, el riesgo anual de desarrollar tuberculosis (estimado en 6%–16%), es mucho mayor que el de las personas tuberculino-positivas no infectadas por el VIH, cuyo riesgo de desarrollar tuberculosis en toda la vida se calcula como no superior a 10%. Cuando en un individuo infectado por el VIH se desarrolla tuberculosis, el curso de la inmunodepresión es acelerado; el resultado de la quimioterapia depende tanto del grado de inmunodepresión de la persona cuanto del empleo del tratamiento antituberculoso apropiado administrado bajo observación directa (4).

Para las personas en alguna de estas categorías de alto riesgo, el tratamiento de la ITL puede reducir potencialmente el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, aumenta la esperanza de vida y disminuye los gastos médicos generales.

¹ Jefa, Sección de Estudios Diagnósticos y Terapéuticos, Sector de Evaluación e Investigación, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

Sin embargo, esta estrategia de intervención puede no reducir sustancialmente la morbilidad tuberculosa en las comunidades más grandes en las que habitan esas personas (véase “¿Qué repercusión epidemiológica tiene el tratamiento de la infección tuberculosa latente?”, página 260). Los programas de quimioterapia de la ITL son onerosos, difíciles de ejecutar en gran escala y conllevan el riesgo de toxicidad medicamentosa. Además, a menos que se descarte la tuberculosis activa, los pacientes con enfermedad activa no detectada tratados por ITL pueden ser dañados porque pueden desarrollar farmacorresistencia como producto de la exposición a un régimen medicamentoso que es inadecuado para el tratamiento de la tuberculosis.

Antes de decidir la incorporación del tratamiento de la ITL a un programa de lucha antituberculosa, deben considerarse los siguientes factores, ya que limitan su aplicación y eficacia:

- hepatotoxicidad (aumenta con la edad; es potenciada por otros fármacos, especialmente el alcohol; es muy rara en niños pequeños);
- falta de adherencia (un factor principal en la limitación de la eficacia);
- farmacorresistencia (los regímenes para la ITL pueden ser ineficaces contra las infecciones farmacorresistentes);
- problemas operativos para la ejecución (necesidad de realizar intradermorreacciones tuberculínicas, de asesoramiento voluntario sobre el VIH y de programas de análisis, etc.);
- la dificultad y el costo de excluir a la tuberculosis y el riesgo de crear farmacorresistencia si tal exclusión no es eficaz; y
- los costos por sí mismos.

En muchos países industrializados donde la incidencia de la tuberculosis ha caído a niveles bajos históricos, se cree que la mayor parte de los casos nuevos de enfermedad tuberculosa se producen en quienes fueron contagiados en el pasado remoto, controlaron su infección y, posteriormente, desarrollaron la tuberculosis. La detección y el tratamiento eficaces de los individuos con tuberculosis activa siguen siendo las mayores actividades prioritarias de todos los programas de lucha antituberculosa, pero estas medidas solas no impedirán los casos nuevos que surgen del cúmulo de individuos infectados mucho tiempo antes. En los países con prevalencia baja, por lo tanto, el tratamiento de personas con ITL que corren alto riesgo de desarrollar la enfermedad activa es un componente importante del control de la tuberculosis.

Un régimen de isoniazida por de seis a 12 meses ha sido el pilar del tratamiento de la ITL durante más de 30 años. Sin embargo, la aceptabilidad de la isoniazida para la ITL se ha visto limitada por la escasa adherencia de los pacientes, producto de la relativamente prolongada duración del tratamiento necesario y de las inquietudes por la toxicidad. Por consiguiente, ha habido interés en desarrollar regímenes más cortos como alternativas a la

isoniazida para tratar la ITL. Recientemente, se han efectuado varios estudios sobre el tratamiento “acortado” de la ITL en infectados por el VIH (5).

La identificación de personas con ITL es un requisito previo para un programa de tratamiento y, por lo tanto, se necesitan pautas para administrar e interpretar la intradermorreacción tuberculínica. Esta prueba cutánea está indicada solo en quienes corren un alto riesgo de tuberculosis y se desaconseja para aquellos con bajo riesgo. Las personas en alto riesgo de tuberculosis son las que han tenido recientemente una infección por *M. tuberculosis* y las que presentan cuadros clínicos asociados con mayor riesgo para la progresión de la ITL a la tuberculosis activa (5). Excepto en las encuestas comunitarias sobre riesgo de infección, la intradermorreacción tuberculínica debe ser administrada solo a quienes, si son hallados tuberculino-positivos, recibirán tratamiento contra la ITL. Por ende, excepto en algunas encuestas comunitarias, *la decisión de administrar una intradermorreacción tuberculínica supone la determinación de tratar si se detecta la ITL, independientemente de la edad de la persona estudiada.*

Muchas recomendaciones clínicas emplean un sistema de graduación para clasificar la solidez de la recomendación (A, B y C) y la calidad de la información que sustenta la recomendación (I, II o III), como muestra el cuadro 52. Cuatro son los regímenes recomendados para tratar la ITL en adultos. En niños, el único tratamiento recomendado continúa siendo un régimen de seis a 12 meses con isoniazida sola.

Los estudios prospectivos aleatorizados en personas VIH-negativas indican que el tratamiento preventivo con isoniazida durante 12 meses es más eficaz que el tratamiento por seis meses. Sin embargo, un régimen de isoniazida diaria

Cuadro 52

Sistema de graduación para calificar la solidez de la recomendación terapéutica

Fármaco	Duración	Intervalo	Calificación ^a (datos ^b)	
			VIH-	VIH+
Isoniazida	9 meses	Diario	A (II)	A (II)
		2 veces por semana	B (II)	B (II)
Isoniazida	6 meses	Diario	B (I)	C (I)
		2 veces por semana	B (II)	C (I)
Rifampicina + pirazinamida	2 meses	Diario	B (II)	A (I)
		2 veces por semana	C (II)	C (I)
Rifampicina	4 meses	Diario	B (II)	B (III)

^a A: preferido, B: alternativa aceptable, C: ofrecido cuando A y B no pueden indicarse.

^b I: datos provenientes de un estudio clínico aleatorizado, II: datos surgidos de estudios no aleatorizados o que se realizaron en otras poblaciones, III: opinión de especialistas.

durante nueve meses se recomienda en muchos países; en los análisis de subgrupos de varios estudios, el máximo efecto beneficioso de la isoniazida se alcanzó a los nueve meses de quimioterapia, con un mínimo beneficio adicional resultante de la prolongación del tratamiento hasta los 12 meses (6). Cuando se compararon con el placebo, ambos regímenes (seis y 12 meses) resultaron eficaces en pacientes VIH-positivos; no obstante, no se los ha comparado entre sí en estudios aleatorizados. Para tratar la ITL se prefiere un régimen de nueve meses con isoniazida, pero un régimen de seis meses también brinda protección sustancial y ha demostrado ser superior al placebo en personas VIH-negativas y VIH-positivas. En algunas situaciones, la quimioterapia por seis meses en lugar de por nueve meses puede proporcionar un resultado más favorable desde el punto de vista de la eficacia en función de los costos; según las condiciones locales, los programas antituberculosos o los agentes de salud pueden optar por un régimen de seis meses en lugar de un curso de nueve meses de isoniazida. Ambos regímenes (nueve y seis meses) pueden administrarse intermitentemente (es decir, dos veces por semana).

Con base en los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado sobre la quimioterapia de la ITL en personas infectadas por el VIH, se recomienda un régimen diario de dos meses de rifampicina y pirazinamida. El estudio mostró que el régimen de dos meses es similar, en cuanto a inocuidad y eficacia, a un régimen de 12 meses de isoniazida (7). Sin embargo, se ha observado hepatotoxicidad grave con el empleo de rifampicina y pirazinamida para tratar la ITL (8). La rifampicina y la pirazinamida dos veces por semana durante dos o tres meses pueden ser consideradas cuando no se pueden administrar regímenes alternativos. Este régimen intermitente debe ser administrado como un tratamiento directamente observado. Algunos expertos recomiendan que el régimen de dos meses de rifampicina y pirazinamida diarias también se administre bajo observación directa, que puede consistir en cinco dosis observadas y en dos dosis autoadministradas cada semana. Cuando no se puede emplear rifampicina (por ejemplo, en una persona infectada por el VIH que recibe inhibidores de la proteasa), se la puede reemplazar con rifabutina (9). La rifampicina diaria administrada durante cuatro meses se recomienda sobre la base de la eficacia de un régimen de ese tipo en un estudio prospectivo aleatorizado de personas tuberculino-positivas con silicosis y de un ensayo no aleatorizado en individuos expuestos a tuberculosis resistente a la isoniazida (10, 11). Esta opción puede ser particularmente útil para quienes no toleran la isoniazida o la pirazinamida.

Antes de comenzar el tratamiento de la ITL, se debe descartar la existencia de tuberculosis activa mediante la anamnesis, el examen físico, la radiografía de tórax y, si corresponden, los estudios bacteriológicos. El protocolo recomendado por la OMS para la evaluación y el tratamiento de los niños en contacto con tuberculosis activa se resume en el cuadro 53 (12).

Cuadro 53

Atención de niños expuestos a un adulto con tuberculosis contagiosa (baciloscópicamente positivo)

Si:	Y:	Entonces:
El niño presenta síntomas de tuberculosis	Un médico determina que el niño padece tuberculosis	Debe administrarse un curso completo de tratamiento antituberculoso
El niño no presenta síntomas de tuberculosis	No se dispone de prueba tuberculínica	El niño debe recibir tratamiento para ITL
	Se dispone de prueba tuberculínica	El niño debe recibir tres meses de tratamiento para ITL y luego debe efectuarse una intradermorreacción tuberculínica
Si:	Entonces:	
	La induración del niño ante la intradermorreacción tuberculínica es positiva	Continuar el tratamiento para ITL por un curso completo (es decir, 6–12 meses con 5 mg/kg de isoniazida)
	La induración del niño ante la intradermorreacción tuberculínica es negativa	Suspender el tratamiento preventivo y vacunar con BCG (si no hubo vacunación previa)

En países de prevalencia alta que ejecutan una política de tratamiento de la ITL para los contactos de pacientes con baciloscopia positiva, se debe efectuar una placa de tórax para descartar la tuberculosis activa antes de comenzar la quimioterapia, por lo menos en los individuos infectados por el VIH. Todas las personas infectadas por el VIH que presentan tos, fiebre u otros síntomas compatibles con tuberculosis deben ser sometidas a una cuidadosa evaluación, incluida la investigación bacteriológica, antes de comenzar a tratar la ITL. A los niños con síntomas posiblemente compatibles con tuberculosis (por ejemplo, fiebre, tos, detención del desarrollo) también se les debe efectuar una radiografía antes de iniciar la quimioterapia. Lo ideal sería que esto se aplique a todos los niños, pero si no se cuenta con un aparato de rayos, se puede indicar el tratamiento de la ITL excepto cuando el

niño esté sintomático. Para las mujeres gestantes, VIH-negativas, el régimen recomendado para la ITL es isoniazida administrada en forma diaria o dos veces a la semana durante seis o nueve meses. Cuando sea menester, se debe realizar una placa de tórax a la embarazada (con la debida protección contra la radiación) para evaluar la posibilidad de una tuberculosis activa, incluso durante el primer trimestre del embarazo. Para mujeres en riesgo de progresión de la ITL a la enfermedad, en especial las VIH-positivas o que probablemente se han contagiado con *M. tuberculosis* en forma reciente, no se debe demorar el inicio de la quimioterapia sobre la base del embarazo solamente, incluso durante el primer trimestre. Cuando el riesgo de tuberculosis activa es bajo, algunos expertos recomiendan esperar hasta después del parto para iniciar la quimioterapia de la ITL.

No está indicado efectuar, como conducta habitual, pruebas de laboratorio basales a todos los pacientes al comienzo del tratamiento de la ITL. Los pacientes cuya evaluación inicial sugiera un trastorno hepático deben ser sometidos a pruebas séricas basales de la función hepática para AST (SGOT) o ALT (SGPT) y bilirrubina. Los exámenes basales también están indicados para pacientes infectados por el VIH, mujeres embarazadas o en el puerperio inmediato (es decir, dentro de los tres meses del parto), personas con antecedentes de, o factores de riesgo para, hepatopatías crónicas, e individuos que consumen alcohol regularmente. No están indicados de modo habitual para personas de edad avanzada. La hepatitis activa y la hepatopatía grave constituyen contraindicaciones al tratamiento relativas. El monitoreo ordinario de laboratorio durante el tratamiento de la ITL está indicado para personas cuyas enzimas hepáticas basales son anormales o para aquellas en riesgo de hepatopatía. Se debe informar a los pacientes sobre los efectos adversos asociados con el tratamiento de la ITL y se les debe aconsejar que suspendan la medicación y consulten rápidamente al médico si se llegaran a producir. Se los debe interrogar acerca de los efectos adversos y monitorear para detectar ictericia.

Se ha cuestionado la significación de la quimioterapia de la ITL en países donde la incidencia de tuberculosis es alta y creciente, y donde *M. tuberculosis* se continúa transmitiendo con tasas altas. Por cierto, en tales contextos un programa de tratamiento de la ITL no debe ser prioritario en la estrategia de control de la tuberculosis. La estrategia primaria para controlar la tuberculosis es minimizar el riesgo de transmisión mediante la identificación precoz y el tratamiento completo de los pacientes con infección tuberculosa activa. Los programas de quimioterapia selectiva de la ITL pueden ser viables y económicamente factibles para algunos países de medianos ingresos, pero siempre constituyen una prioridad menor respecto de los programas de atención exitosa de casos de tuberculosis. En algunos países de ingresos bajos con prevalencia de tuberculosis alta, los programas de tratamiento

de la ITL tendrían, a lo sumo, un papel secundario en el control de la tuberculosis. El empleo del tratamiento de la ITL como estrategia de prevención de la tuberculosis debe ser reservado para personas o grupos con el mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa. En países que experimentan una epidemia de VIH, la quimioterapia de la ITL puede proporcionar importantes beneficios para el individuo. En teoría, tal estrategia podría reducir la incidencia de la tuberculosis y atemperar la repercusión del VIH sobre la epidemiología de la tuberculosis si se la aplica ampliamente, pero esto sería difícil, si no imposible, de alcanzar en las condiciones propias de un programa. Incluso, o especialmente, en tales ámbitos, la identificación oportuna y el tratamiento rápido y completo de los pacientes con tuberculosis baciloscópicamente positiva es la prioridad mayor.

Referencias bibliográficas

1. Harries AD et al. *TB/HIV: a clinical manual*. Geneva, World Health Organization, 1996 (document WHO/TB/96.220).
2. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Policy statement. *Weekly Epidemiological Record*, 1999, 74:385–400.
3. Starke JR, Jacobs RF, Jereb JA. Resurgence of tuberculosis in children. *Journal of Pediatrics*, 1992, 120:839–855.
4. Shafer RW et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS*, 1996, 10:269–272.
5. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:1–51.
6. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:847–850.
7. Gordin F et al. Rifampin and pyrazinamides vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1445–1450.
8. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. United States, 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2001; 50:733–735.
9. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis in HIV-infected persons taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
10. A double-blind placebo controlled trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Center, Madras/British Medical Research Council. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 145:36–41.
11. Villarino ME et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155: 1735–1738.
12. *Managing tuberculosis at district level: administering treatment*. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO/TB/96.211:AT3119).

52. ¿Qué repercusión epidemiológica tiene el tratamiento de la infección tuberculosa latente?

Z. Taylor¹

El tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) es un componente importante de la lucha antituberculosa en los EUA, pero se la emplea raramente fuera de Norteamérica (como no sea para tratar a los contactos de casos contagiosos). Hasta hace poco, la isoniazida administrada diariamente o dos veces por semana, durante entre seis y 12 meses, fue el único régimen terapéutico comúnmente recomendado (1). Esto se basaba en los resultados de estudios aleatorizados, controlados con placebo, que establecieron la eficacia de la isoniazida para prevenir la tuberculosis en personas con infección latente (2, 3). La reducción promedio en el desarrollo de tuberculosis activa observada en estos estudios fue de 60% (2). En personas que tomaron más de 80% de su medicación prescrita para 12 meses, la eficacia de la isoniazida se acercó a 90% (2). La isoniazida tomada durante seis meses fue efectiva, pero la quimioterapia por 12 meses lo fue aún más (3). Las recomendaciones más recientes incluyen un régimen de dos meses de rifampicina y pirazinamida diarias y un régimen de cuatro meses con rifampicina, como alternativa a la isoniazida diaria o bisemanal, por entre seis y nueve meses (4). Las recomendaciones se basaron en estudios clínicos controlados que al emplear estos regímenes hallaron una protección equivalente a la de los regímenes que utilizan isoniazida (4).

La mayor parte de los estudios clínicos comunicados sobre tratamiento de la ITL incluyeron poblaciones de alto riesgo tales como los contactos recientes, las personas en ámbitos de reunión de alto riesgo, los individuos con infección por el VIH o aquellos con tuberculosis inactiva no tratada (2, 3, 5, 6). La repercusión epidemiológica de estos ensayos terapéuticos dependió no solo de la eficacia de la quimioterapia, sino también de la contribución de los grupos medicados a la incidencia de la tuberculosis en sus comunidades.

¹ Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

Tres estudios clínicos, realizados en Groenlandia, Alaska y Túnez, intentaron valorar la repercusión de la quimioterapia de la ITL sobre la incidencia de la tuberculosis en una población. El estudio de Groenlandia, realizado en 1956, incluyó 76 aldeas y 8081 participantes (7). En cada aldea, los adultos idóneos recibían isoniazida o placebo, y quienes habitaban en una misma aldea recibían, todos, idéntica medicación. Los compuestos se administraron dos veces por semana en sendos períodos de 13 semanas, con un intervalo entre ambos de igual duración. El estudio de Alaska comenzó en 1957 e incluyó 30 comunidades y 6064 participantes (8). En este ensayo, las familias fueron aleatorizadas para recibir isoniazida o placebo. Finalmente, el ensayo realizado en Túnez, que comenzó en 1958, se realizó en un suburbio pobre tunecino (2). Los grupos de casas se aleatorizaron para recibir isoniazida o placebo; participaron en el estudio un total de 15 910 personas. Los resultados de estos estudios se resumen en el cuadro 54.

Existe una variación obvia en los resultados de estos estudios, con un efecto sustancial en Alaska, una repercusión mucho menor en Groenlandia y aún menor en el estudio comunitario de Túnez. Los estudios de Alaska y Groenlandia se realizaron en aldeas pequeñas, aisladas, con poblaciones que apoyaron las intervenciones. Además, en ambos lugares se ejecutaban programas de control antituberculoso eficaz. En Groenlandia, se daban 400–600 mg de isoniazida dos veces a la semana en días consecutivos por 13 semanas, seguidos por 13 semanas sin medicación y luego 13 semanas adicionales de

Cuadro 54

Resultados de estudios comunitarios sobre quimioterapia con isoniazida, 1956-1958^a

Estudio/ grupo terapéutico	No. de participantes	Tasa de casos por 1000 personas-años	% de reducción
Habitantes de Groenlandia			
Placebo	3907	13,8	
Isoniazida	4147	9,8	31 ^b
Habitantes de Alaska			
Placebo	3017	7,7	
Isoniazida	3047	3,2	59 ^b
Comunidad tunecina			
Placebo	8141	3,1	
Isoniazida	7769	2,3	26 ^c

^a Fuente: referencias 2, 7, 8.

^b P <0,0001 por el estadístico ji al cuadrado.

^c Sin significación estadística.

isoniazida dos veces a la semana. Esto no constituye un esquema de dosificación normalizado y posiblemente sea subóptimo, lo que puede explicar la menor eficacia observada en este estudio. En el estudio efectuado en Túnez, hubo indicios de que la adherencia a la medicación fue baja en la población observada.

En las comunidades de Alaska, después de finalizado el estudio, a quienes habían recibido placebo durante el estudio se les ofreció, y recibieron, quimioterapia con isoniazida por 12 meses. Este no fue un ensayo controlado, pero los investigadores observaron menores tasas de tuberculosis activa en quienes tomaron más de 40% de la isoniazida prescrita respecto de quienes no la tomaron o tomaron menos de 40% de las dosis prescritas (83% de reducción en la tuberculosis observada) (9). Puesto que gran parte de esta morbilidad se produjo en personas con tuberculosis inactiva no tratada, los autores calcularon que al tratar solo a esa porción de la población, podría prevenirse un 40% de la tuberculosis en la comunidad.

En conclusión, la repercusión epidemiológica del tratamiento de la ITL puede ser una reducción de 31% a 59% en la tuberculosis activa de una comunidad donde se ejecuta un programa de lucha antituberculosa eficaz y en la cual la mayoría de los casos de tuberculosis activa surgen por reactivación de la infección latente. En teoría, la reducción podría ser de hasta 80%–90% si todos los casos de tuberculosis activa fueran producto de la reactivación de la infección latente, se identificara a todas las personas con infección latente y todos los afectados por ella completaran el tratamiento. En la práctica, esta combinación de circunstancias es rara, si es que puede ser hallada. Incluso en un país pletórico de recursos, con incidencia baja, como los EUA, un porcentaje significativo de los casos con tuberculosis activa se debe a la transmisión reciente de la infección (10, 11) y los tratamientos completos a menudo no alcanzan el 50% (12, 13). La repercusión epidemiológica del tratamiento de la ITL es por tanto probable que sea más modesta que el efecto calculado por los estudios de Alaska y Groenlandia. Además, los recursos humanos y financieros necesarios para identificar y tratar a las personas con ITL sobre una base masiva excedieron la capacidad de la mayor parte de los programas de control de la tuberculosis. Para los programas de control de la tuberculosis eficaces, con buena financiación, el tratamiento de la ITL en los contactos, los prisioneros, las personas con ITL y VIH, y otras poblaciones de alto riesgo puede ser una opción viable. La repercusión epidemiológica dependerá de la contribución del grupo de riesgo a la incidencia de la tuberculosis en la población, el porcentaje del grupo identificado tratado y la proporción de personas que completan la quimioterapia.

Referencias bibliográficas

1. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994, 149: 1359–1374.
2. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. *Advances in Tuberculosis Research*, 1970, 17:28–106.
3. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1982, 60:555–564.
4. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 161:S221–S247.
5. Whalen CC et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:801–808.
6. Gordin F et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. An international randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:1445–1450.
7. Horwitz O, Payne PG, Wilbek E. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 4. The isoniazid trial in Greenland. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 35:509–526.
8. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. *American Review of Respiratory Disease*, 1967, 95:935–943.
9. Comstock GW, Woolpert SF. Preventive treatment of untreated, nonactive tuberculosis in an Eskimo population. *Archives of Environmental Health*, 1972, 25:333–337.
10. Barnes PF et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 275:305–307.
11. Kimerling ME et al. Restriction fragment length polymorphism screening of *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a population surveillance for targeting disease transmission in a community. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:655–662.
12. Nazar-Stewart V, Nolan CM. Results of a directly observed intermittent isoniazid preventive therapy program in a shelter for homeless men. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 146:57–60.
13. Marks SM et al. Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:2033–2038.

Vigilancia

53. ¿Cuál es la carga económica, social y sanitaria de la tuberculosis?

I. Smith¹

Las consecuencias de la tuberculosis en la sociedad son inmensas. En todo el mundo, una de cada tres personas está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, es decir, 2000 millones de personas en total. Los cálculos sobre la carga mundial de enfermedad y muerte relacionada con la tuberculosis para 1997 indicaron que 8 millones de individuos desarrollaron tuberculosis activa cada año y casi 2 millones fallecieron (1).

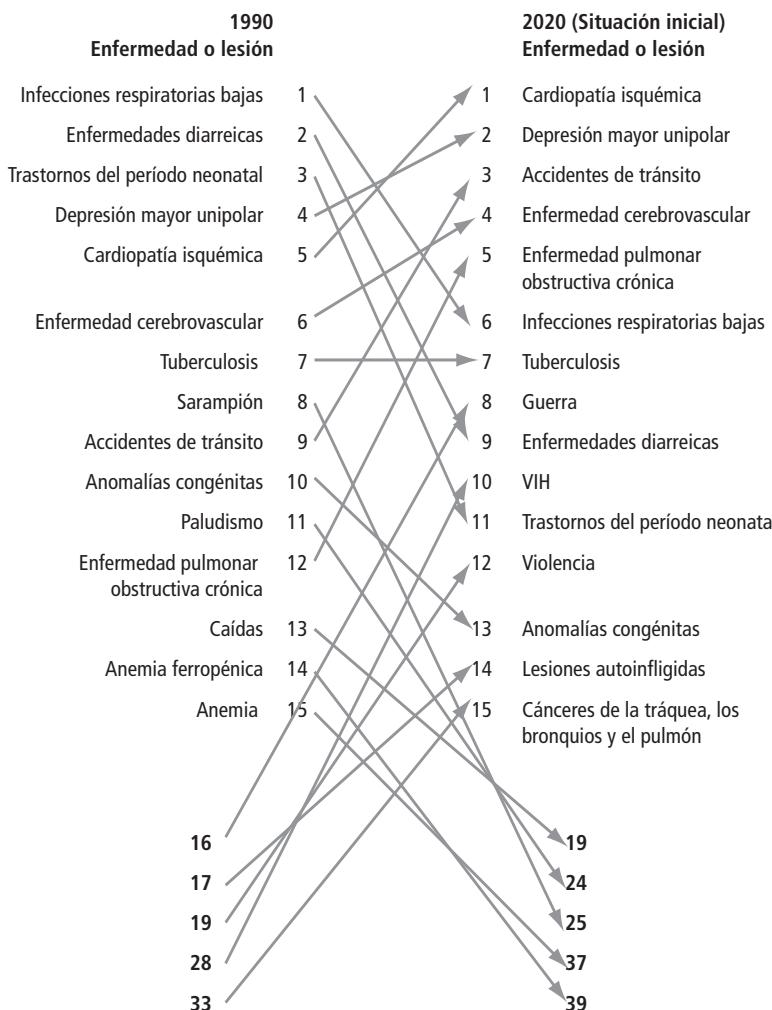
La tuberculosis explica 2,5% de la carga mundial de enfermedad (2) y es la causa de muerte más común en mujeres jóvenes: mata más mujeres que todas las causas de mortalidad materna combinadas. Como ilustra la figura 18, la tuberculosis ostenta actualmente el séptimo lugar en la clasificación mundial de causas de muerte, y, a menos que se lleven a cabo ingentes esfuerzos, es probable que mantenga esa posición hasta el año 2020, no obstante la disminución sustancial proyectada en la carga de enfermedad por otras enfermedades infecciosas (3).

La infección por el VIH aumenta el riesgo de enfermedad tuberculosa (4). Los países con alta prevalencia del VIH, especialmente los del África subsahariana, han sido testigos de un aumento pronunciado de la tuberculosis, con tasas comunicadas de incidencia dos o cuatro veces más altas en la década de 1990 (5).

La farmacorresistencia que se produce como consecuencia de la deficiente organización del tratamiento es un problema creciente en muchos países. Los programas de control escasamente conceptualizados, el suministro irregular de medicamentos y el empleo sin control de los fármacos antituberculosos en el sector privado conducen a la farmacorresistencia, que puede prevenirse con el empleo eficaz del DOTS. La OMS y la UICTER llevaron a cabo una encuesta mundial sobre farmacorresistencia desde 1994 a 1997 en

¹ Funcionario Médico, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Figura 18

Cambio del orden jerárquico de las 15 causas principales de muerte, en el mundo, 1990-2020^a

^a Reproducida de la referencia 3, con autorización.

35 países (6, 7). Globalmente, en individuos con tuberculosis recientemente diagnosticada, hubo resistencia a por lo menos un compuesto en 9,9% de los casos, y polifarmacorresistencia (resistencia por lo menos a la isoniazida y la rifampicina) en 1,4%. Un informe sobre la segunda ronda de vigilancia mundial, publicado en el año 2000, reveló un cuadro similar (algún tipo de resistencia en 10,7% de los casos nuevos y polifarmacorresistencia en 1%). Estos

informes confirman que el factor de riesgo más potente para la farmacoresistencia es la quimioterapia antituberculosa previa; 23,3% de esos casos presentaron resistencia a por lo menos un fármaco y 9,3% tuvieron tuberculosis polifarmacorresistente (8). La farmacoresistencia reduce la eficacia de los regímenes quimioterápicos normalizados recomendados por la OMS, con tasas de fracaso 15 veces superiores en pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente que en quienes presentan enfermedad farmacosensible (9).

La tuberculosis entorpece el desarrollo socioeconómico: 75% de los individuos con tuberculosis se halla en el grupo de edad económicamente productivo de 15 a 54 años (10); 95% de todos los casos y 99% de las defunciones se producen en los países en desarrollo, con la mayor carga en el África subsahariana y en Asia Sudoriental. Veintitrés países en conjunto explican 80% de todos los casos de tuberculosis. Los costos para las familias por la tuberculosis son sustanciales (cuadro 55).

Los costos “directos” del diagnóstico y tratamiento son significativos para las familias de escasos recursos, la mayor pérdida económica se produce como consecuencia de los costos “indirectos”, como la pérdida de empleo, los viajes a los centros sanitarios, la venta de activos para solventar los costos relacionados con la quimioterapia, los gastos por funerales y, particularmente, la pérdida de productividad por la enfermedad y la muerte prematura. Un estudio de Uganda halló que 95% de los granjeros subsistentes con tuberculosis comunicaron una pérdida de producción y 80% de los asalariados había dejado de trabajar (14). Una revisión de estudios que investigaron la repercusión económica de la tuberculosis mostró que, en promedio, se pierden entre tres y cuatro meses de tiempo laboral si un adulto tiene tuberculosis, lo que determina una pérdida de 20% a 30% de los ingresos familiares anuales y se pierden 15 años de ingresos, en promedio, si el paciente muere por la enfermedad (15).

Cuadro 55
Costos calculados para las familias por la tuberculosis

Costos para el paciente	Bangladesh (11)	India (12)	Sudáfrica (13)	Uganda (14)
Costos directos (US\$)	130	41	99	68
Pérdida laboral	57%	NA	NA	91%
Tiempo perdido	14 meses	3 meses	4 meses	10 meses
Ingresos perdidos (US\$)	115	89	272	161
Costos indirectos como porcentaje del ingreso familiar anual	15	14	NA	NA
Costo total como porcentaje del ingreso familiar anual	31	20	NA	NA

La relación entre la tuberculosis y la pobreza es compleja, dado que la enfermedad empobrece a quienes la padecen y la epidemia se exacerba con la declinación socioeconómica. La pobreza produce hacinamiento habitacional con aumento del riesgo de transmisión y desnutrición con incremento del riesgo de transformación de la infección en enfermedad tuberculosa. La disolución de la Unión Soviética a comienzos de la década de 1990 y la consecuente declinación económica y colapso de las estructuras de apoyo social y sanitario condujeron a un rápido aumento de la tuberculosis, con tasas que crecían un 7% por año en la Federación de Rusia; Ucrania y otros países de la antigua Unión Soviética (5). En Cuba durante un período de tres años, las restricciones económicas y nutricionales produjeron un sorprendente aumento (24% por año) en la tasa de notificación de tuberculosis (16). Un programa reforzado posibilitó una renovada tendencia en la reducción de la transmisión, lo que produjo una renovada disminución de la incidencia.

Las consecuencias sociales negativas, como el estigma, constituyen un problema particular para las mujeres en algunas sociedades, al restringir las posibilidades de matrimonio y empleo e, incluso, llevar al divorcio. Un estudio de la India indicó que 15% de las mujeres con tuberculosis (equivalentes a 100 000 mujeres por año en todo el país) enfrentaban el rechazo de sus familias (12).

La repercusión negativa se traslada a la generación siguiente, pues los mecanismos con que las familias pobres hacen frente a la situación afectan adversamente a sus hijos. El mismo estudio de la India halló que 8% de los niños rurales y 13% de los urbanos (equivalentes a 300 000 en todo el país) eran sacados de la escuela cuando un progenitor (habitualmente el padre) desarrollaba tuberculosis. Otra consecuencia a largo plazo incluye el endeudamiento; el estudio indio mostró que más de dos tercios de los familiares se endeudaron para solventar los gastos de la tuberculosis; la deuda familiar promedio era de US\$ 59, equivalente a 12% del ingreso anual de la familia. La diseminación continua de la infección tuberculosa condena a la generación siguiente al riesgo evitable de la enfermedad tuberculosa y la muerte.

Referencias bibliográficas

1. Dye C et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282:677-686.
2. *Informe sobre la salud en el mundo 2000. Mejorar el desempeño de los sistemas de salud*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000.
3. Murray CJL, López AD, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).

4. Ravaglione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11:S115–S123.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).
6. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.229 WHO).
7. Pablos-Méndez A et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994–1997. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:1641–1649.
8. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/UICTER global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Report No. 2: prevalence and trends*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).
9. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
10. Knight L. *Tuberculosis and sustainable development*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.4; Stop TB Initiative series).
11. Croft RA, Croft RP. Expenditure and loss of income incurred by tuberculosis patients before reaching effective treatment in Bangladesh. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:252–254.
12. Rajeswari R et al. Socio-economic impact of tuberculosis on patients and family in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:869–877.
13. Floyd K, Wilkinson D, Gilks C. Comparison of cost effectiveness of directly observed treatment (DOT) and conventionally delivered treatment for tuberculosis: experience from rural South Africa. *British Medical Journal*, 1997, 315:1407–1411.
14. Saunder PR. An economic evaluation of alternative programme designs for tuberculosis control in rural Uganda. *Social Science and Medicine*, 1995, 40:1203–1212.
15. Ahlborg D. *The economic impacts of tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5; Stop TB Initiative series).
16. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962–97. *Thorax*, 2000, 55:39–45.

54. ¿Cuáles son los objetivos mundiales para el control de la tuberculosis y en qué se ha basado su definición?

I. Smith¹

Los objetivos mundiales de la lucha antituberculosa son la curación de 85% de los casos detectados con baciloscopia positiva y la detección de 70% de los casos nuevos calculados con baciloscopia positiva (1). Estos objetivos fueron originalmente adoptados por la OMS en 1991. No hubo dudas de que los objetivos mundiales no se alcanzarían, como fuera previsto, para el año 2000, y la Asamblea Mundial de la Salud pospuso la fecha límite, en mayo de 2000, para 2005.

El numerador para el objetivo de la detección de casos es el número de casos nuevos de tuberculosis con baciloscopia positiva registrados en un año y el denominador es el número de casos nuevos con baciloscopia positiva que se calcula se han producido en la misma población durante el mismo período. Como el objetivo de la detección de casos se basa en un cálculo de la incidencia de tuberculosis, es difícil evaluarlo con precisión en la mayor parte de los ámbitos, en particular en el contexto de una epidemia de infección por el VIH.

El numerador para el objetivo de la tasa de curación es la cantidad de pacientes en una cohorte anual de casos nuevos con tuberculosis baciloscópicamente positiva que cumplen la definición de la OMS/UICTER para la curación y el denominador es el número de pacientes originalmente registrados para la quimioterapia en esa cohorte.

El progreso en la ejecución de la lucha antituberculosa eficaz basada en la estrategia DOTS ha sido lento; hacia 1999, solo 40% de los casos contagiosos nuevos calculados fueron comunicados a la OMS (23% en los programas DOTS y 17% en los programas no DOTS) (2). Las tasas de curación para pacientes registrados en los programas DOTS en 1998 fueron muy

¹ Funcionario Médico, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

superiores a las de los programas no DOTS: 73% frente a 16%. El agregado de los pacientes que completaron el tratamiento sin un resultado de la baciloskopía que confirmara la curación arrojó una tasa de “éxito del tratamiento” de 84% en los programas DOTS, cercana al objetivo mundial.

La adopción de los objetivos se basa en dos principios: repercusión y factibilidad. Primero, los modelos epidemiológicos han demostrado que el logro de los objetivos determinará una disminución significativa de la epidemia de tuberculosis, con una reducción de la incidencia próxima a 50% en 8–12 años, en ausencia del VIH. Un informe de 1991 de Styblo y Bumgarner mostró el efecto de las tasas de detección de casos y curación diferidas sobre la prevalencia de la tuberculosis y predijo que las tasas de curación superiores a 75% conducirían a una reducción sustancial de la prevalencia con el tiempo. Aumentar la detección de casos sin mejorar las tasas de curación en realidad empeorará la epidemia (3). Este trabajo influyó en la definición de los objetivos y ha sido confirmado por estudios más recientes, lo cual sugiere que los países que alcancen los objetivos mundiales observarán entonces una caída en la incidencia de 8%–12% por año (casos reducidos en un 50% en tan solo seis a nueve años) y una disminución incluso más rápida en la mortalidad de 9%–13% por año (50% de reducción en cinco años o menos) (4).

Estas cifras teóricas concuerdan con la experiencia actual y pasada. La tuberculosis disminuyó rápidamente en la mayor parte de Europa durante la centuria pasada, pero la caída en la incidencia de la infección se aceleró de 4%–5% a 12%–13% por año después de la introducción de la quimioterapia efectiva (5). Esto ha sido recientemente confirmado por datos provenientes del Perú, que sugieren que la declinación de la incidencia ha alcanzado casi 8% al año, el doble de la tasa existente antes de la introducción del DOTS (2, 6).

Segundo, alcanzar estos objetivos es factible. Los primeros estudios sobre la sociología y la epidemiología de la tuberculosis en la India revelaron que 70% de los individuos con tuberculosis baciloscópicamente positiva presentaban síntomas y buscaban atención médica, lo cual confirma la factibilidad de alcanzar el objetivo mediante la detección de casos en las instalaciones sanitarias (7). La experiencia adicional proveniente de los programas nacionales antituberculosos apoyados por la UICTER de Benín, Malawi, la República Unida de Tanzania y Viet Nam, en las postrimerías del decenio de 1980, mostró que se podrían alcanzar y sostener tasas superiores a 80%, lo cual demuestra la factibilidad del objetivo para la tasa de curación (8). Una encuesta en la República Unida de Tanzania sugirió que 70% de la detección de casos contagiosos nuevos podría alcanzarse en el marco de un programa. Hacia el año 2000, siete países habían alcanzado los objetivos mundiales y 43 habían comunicado tasas de éxito terapéutico superiores a 70% con tasas de detección de casos estimados de alrededor de 50% (2).

El mundo enfrenta desafíos significativos si se cumple con los objetivos tal como fueron planeados. La epidemia tuberculosa en el África subsahariana aumenta 10% por año, impulsada fundamentalmente por la pandemia del VIH (2). La alta tasa de defunciones en personas con tuberculosis relacionada con el VIH impide que muchos países afectados alcancen los objetivos mundiales respecto de las tasas de curación. Además, ni el objetivo para la detección de casos ni el objetivo para la curación tienen en cuenta el VIH; los servicios de lucha antituberculosa eficaz no pueden evitar en la actualidad un aumento de la tuberculosis en el marco de una epidemia de VIH significativa (véase “¿Puede controlarse la tuberculosis?”, página 341).

Un segundo obstáculo para alcanzar los objetivos mundiales es la incorrecta detección y notificación de casos. En 1999, 43% de la población mundial vivía en áreas cubiertas por programas DOTS, pero solo 23% de los individuos con tuberculosis contagiosa fueron tratados con el DOTS (2). Los factores que contribuyen son la limitada infraestructura para la atención primaria de la salud en muchos países, la amplia disponibilidad de diagnóstico y tratamiento en el sector privado en algunos países, especialmente los del sur de Asia que albergan a un tercio de los afectados por la tuberculosis, y el hecho de que el sector privado en los países en desarrollo por lo general no comunica los casos diagnosticados.

Alcanzar los objetivos mundiales depende de la capacidad de los países para acelerar la cobertura de la población con el DOTS mientras se sostienen tasas de curación altas, de la eficacia de las estrategias para abordar la tuberculosis relacionada con el VIH y de la capacidad de los programas antituberculosos para aumentar la detección de casos mediante de la provisión de servicios eficaces, la movilización social y el compromiso del sector privado.

Referencias bibliográficas

1. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
2. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
3. Styblo K, Bumgarner R. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report*, 1991, 2:60–72.
4. Dye C et al. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet*, 1998, 352:1886–1891.
5. Styblo K. *Selected papers. Vol. 24, Epidemiology of tuberculosis*. The Hague, Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1991.
6. *Global DOTS expansion plan: progress in TB control in high-burden countries, 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/STB/2001.11).
7. Banerji D, Andersen S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1963, 29:665–683.
8. Broekmans JF. Control strategies and programme management. En: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. *Tuberculosis: back to the future*. Chichester, Wiley, 1994.

55. ¿Qué es el DOTS?

I. Smith¹

El DOTS es la estrategia recomendada internacionalmente para asegurar la curación de la tuberculosis (1). Se basa en cinco principios clave (véase el cuadro 56) que son comunes a las estrategias de control de enfermedades y se apoya, para frenar la diseminación de la tuberculosis, en el diagnóstico precoz y la curación de los casos contagiosos.

El tratamiento de los casos contagiosos como una estrategia para prevenir la transmisión y controlar por ende la tuberculosis fue destacado por Crofton a comienzos de 1960 (3), menos de 20 años después de que se descubrieran los primeros fármacos eficaces y solo 10 años después de que los estudios controlados, aleatorizados, hubieran demostrado que los regímenes con quimioterapia combinada pueden curar a los pacientes y prevenir la aparición de farmacorresistencia (4).

El paquete de intervenciones que finalmente llegó a conocerse como la estrategia DOTS se formuló al principio en los programas nacionales de lucha antituberculosa respaldados por la UICTER bajo el liderazgo del doctor Karel Styblo. Al comienzo en la República Unida de Tanzania y luego en varios países más de África y Latinoamérica, Styblo desarrolló los principios administrativos y técnicos de la lucha antituberculosa eficaz sobre la base de la unidad de dirección del distrito. El distrito cuenta con el personal y los recursos para organizar los servicios de diagnóstico y tratamiento, mantener el abastecimiento y monitorear el funcionamiento del programa para una población de 100 000–150 000 individuos. El doctor Styblo mostró que el tratamiento acortado era esencial para alcanzar tasas de curación adecuadas en el marco de un programa, verificó la necesidad del tratamiento directamente observado y desarrolló los principios del registro, la comunicación y el manejo de fármacos que también son consustanciales con el DOTS.

La OMS comenzó a promover esta estrategia en 1991 (5) y en 1994 produjo un Marco para el Control Eficaz de la Tuberculosis (6) que describió claramente los componentes principales de lo que, a posteriori, se conoció como la estrategia DOTS. El marco fue revisado y ampliado en 2002 (7).

¹ Funcionario médico, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Cuadro 56

Principios y componentes del DOTS^a

Principio clave	Componente del DOTS
Intervención organizada y sostenida	Compromiso gubernamental para asegurar acciones de lucha antituberculosa completas y sostenidas
Identificación de casos temprana y precisa	Detección de casos mediante baciloscopía del esputo entre pacientes sintomáticos que se presentan espontáneamente a los servicios de salud
Quimioterapia eficaz y fácil para el paciente	Tratamiento de corta duración normalizado con empleo de regímenes de 6–8 meses para, por lo menos, todos los casos con baciloscopía positiva confirmada La atención eficaz del caso incluye quimioterapia directamente observada durante la etapa intensiva para todos los casos nuevos con baciloscopía positiva, etapa de continuación con regímenes con rifampicina y régimen completo de re-tratamiento
Manejo eficaz de los medicamentos	Suministro regular, ininterrumpido, de todos los medicamentos antituberculosos esenciales
Monitoreo basado en los resultados	Un sistema de comunicación y registro normalizado que permita evaluar la detección de casos y el resultado de la quimioterapia para cada paciente y el funcionamiento integral del programa de control de la tuberculosis

^a Fuente: referencia 2.

El término “tratamiento directamente observado” estuvo en uso durante varios años antes de que fuera modificado por la OMS a “tratamiento acortado directamente observado” en 1995, y empleado para designar a una estrategia completa para el control de la tuberculosis (8). El término “DOTS” parece recalcar el componente de la observación directa en la estrategia, pero todos los aspectos son esenciales y el DOTS no es más un acrónimo sino la “marca de fábrica” de la estrategia de la OMS para la lucha antituberculosa.

El compromiso gubernamental es un componente esencial del DOTS y la OMS ha recalado que la promoción del tema y la movilización social son los medios para alcanzar este compromiso. Para funcionar, el programa necesita fondos suficientes y apoyo administrativo para pagar al personal, adquirir artículos esenciales (fármacos, microscopios, reactivos, materiales impresos, etc.) y contratar servicios.

Los fundamentos de realizar el diagnóstico primordialmente mediante la microscopía en los pacientes de los centros de salud han sido revisados con detalle en la primera sección de esta obra.

La observación directa del tratamiento en la cual “una persona entrenada y supervisada observa al paciente mientras este ingiere los comprimidos” es fundamental en la estrategia DOTS para garantizar la adherencia al tratamiento (2). Los primeros documentos de la OMS recalcaban la importancia de la observación directa realizada por personal sanitario (9). Más tarde, la experiencia lograda con los programas DOTS alrededor del mundo demostró que las personas legas entrenadas fueron, por lo menos, igualmente eficaces para observar el tratamiento; entre ellos: voluntarios de la salud comunitarios en Bangladesh (10), pequeños comerciantes en Sudáfrica (11), líderes religiosos, trabajadores de la salud legos y voluntarios de la comunidad. Algunos estudios recientes han cuestionado la necesidad de la observación directa del tratamiento (12) o propuesto reducir la frecuencia de la observación a solo una vez por semana (13). Sin embargo, los beneficios de reducir la frecuencia de las observaciones para el personal sanitario y los pacientes pueden ser contrarrestados por el posible aumento de las tasas de farmacorresistencia por casos de no adherencia oculta. Para ser eficaz, un observador terapéutico debe ser accesible y aceptable para el paciente, y ser entrenado por el servicio de salud y responsable ante este.

El requerimiento de un suministro ininterrumpido de fármacos antituberculosos es obvio. Además, debe garantizarse la calidad de los medicamentos, en particular si se los suministra en combinaciones de dosis fijas, que son más susceptibles a los problemas de fabricación (véase “¿Cuáles son las ventajas y desventajas de las combinaciones fijas de fármacos antituberculosos?”, página 216).

El sistema de comunicación en el DOTS, que posibilita el monitoreo simple y sólido tanto del progreso del paciente cuanto del funcionamiento del programa, se describe en la sección 63 (“¿Por qué se necesita un sistema de comunicación y registro y cuál se recomienda?”, página 307). Los registros del DOTS pueden ser fácilmente verificados en cuanto a la coherencia interna y a la coherencia entre los registros, y también pueden ser verificados externamente mediante la revisión de los frotis de esputo, las entrevistas de los pacientes y el personal sanitario, y el monitoreo del consumo de medicamentos y de los materiales. La investigación operativa concebida para analizar continuamente y mejorar el programa es otro aspecto de la evaluación y el monitoreo sistemáticos.

Se han propuesto modificaciones a la estrategia DOTS, por ejemplo, abordar los problemas específicos tales como la tuberculosis relacionada con el VIH y la tuberculosis polifarmacorresistente. Estas modificaciones a la estrategia básica generalmente se conocen como DOTS Plus (14). Los elementos adicionales que se han propuesto para los países con incidencia baja (cuadro 57) incluyen la detección activa de casos en grupos escogidos de alto riesgo, los antibiogramas regulares y el uso ampliado del tratamiento para la infección tuberculosa latente.

Cuadro 57

El DOTS en países con incidencia baja^a

Componentes necesarios del paquete de la política DOTS	Elementos adicionales de la lucha antituberculosa en países con incidencia baja
Compromiso gubernamental para un control de la tuberculosis sostenido	<p>Compromiso gubernamental para el control de la tuberculosis, con la meta de la eliminación:</p> <ul style="list-style-type: none"> marco legal con leyes sobre notificación obligatoria, análisis de cohortes de los resultados de la quimioterapia y política de medicamentos; política de lucha antituberculosa basada en el consenso de las autoridades nacionales y las organizaciones principales; mantenimiento de una red eficaz de lucha antituberculosa mediante el aseguramiento del liderazgo técnico en el orden nacional y el adiestramiento de los recursos humanos en los estratos inferiores.
Baciloscopía de esputo para detectar los casos contagiosos entre quienes presentan síntomas de tuberculosis pulmonar y concurren a los centros de atención de la salud	<p>En la población general, detección de casos entre los pacientes sintomáticos.</p> <p>Manejo del grupo de riesgo (por ej.: detección activa de casos en los grupos de alto riesgo).</p> <p>Confirmación del diagnóstico por el cultivo.</p> <p>Antibiogramas, especialmente en grupos con alto riesgo de farmacorresistencia.</p> <p>Manejo del brote (por ej.: rastreo de la fuente y los contactos).</p>
Quimioterapia de corta duración normalizada para todos los casos de tuberculosis, con tratamiento directamente observado durante por lo menos los dos primeros meses entre los casos contagiosos	<p>Tratamiento directamente observado por más tiempo que los dos primeros meses para los grupos de alto riesgo y cuando las tasas de curación son bajas.</p> <p>Tratamiento especializado para la tuberculosis polifarmacorresistente.</p> <p>Tratamiento preventivo para los individuos recientemente infectados y para algunos grupos de alto riesgo, por ejemplo, los infectados por el VIH.</p>
Suministro regular, ininterrumpido, de los fármacos antituberculosos (preferentemente combinaciones de dosis fijas de calidad controlada)	Reglamentaciones sobre el empleo de fármacos; disponibilidad de los medicamentos de reserva para la tuberculosis farmacorresistente solo en centros altamente calificados.
Evaluación y supervisión: uso de baciloscopía de esputo para evaluar el progreso del paciente hacia la curación	<p>Vigilancia basada en un sistema de comunicación uniforme.</p> <p>Cultivo y baciloscopía de esputo para evaluar el resultado del tratamiento.</p> <p>Vigilancia de la farmacorresistencia.</p> <p>Garantía de la calidad de los datos sobre el control de la tuberculosis (por ej.: sistema de auditoría).</p>

^a Fuente: referencia 1.

Estado de la expansión del DOTS

La OMS recibe informes sobre la ejecución del DOTS de los programas nacionales antituberculosos y ha publicado informes mundiales anuales sobre la lucha antituberculosa desde 1997. El informe de 2003 brinda información sobre la detección de casos durante el año 2001 y los resultados del tratamiento de los pacientes registrados en 2000. Los siete informes publicados muestran que el número de países en los que se ejecuta el DOTS ha aumentado de 70 en 1995 a 155 en 2003, con 7,1 millones de pacientes comunicados como tratados en los programas DOTS entre 1995 y 2000.

En las postrimerías de 2002, 61% de la población mundial tenía acceso al DOTS, pero solo 32% de los individuos que se calculaba presentarían tuberculosis con baciloscopia positiva de desarrollo reciente fueron registrados en los programas DOTS (15).

Las limitaciones para el rápido crecimiento de la estrategia DOTS son los recortes financieros, los problemas con los recursos humanos, la infraestructura inadecuada para la atención de la salud y la falta de abastecimiento seguro de fármacos antituberculosos de buena calidad (16). Para encarar estos inconvenientes, la OMS, en conjunto con los países que soportan una alta carga de tuberculosis, desarrolló un Plan Global de Expansión del DOTS, que describe las acciones y los recursos necesarios para ampliar rápidamente esta estrategia de modo de alcanzar los objetivos mundiales del control de la tuberculosis (17). La ejecución exitosa de este plan requerirá mayor inversión en recursos humanos y financieros, así como nuevas estrategias y recursos adicionales para abordar los desafíos locales y mundiales para el control de la tuberculosis, especialmente la tuberculosis relacionada con el VIH.

Referencias bibliográficas

1. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva, World Health Organization, 1999 (documento WHO/CDS/CPC/ TB/99.270).
2. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:213–215.
3. Crofton J. The contribution of treatment to the prevention of tuberculosis. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1962, 32:643–653.
4. The prevention of streptomycin resistance by combined chemotherapy. Medical Research Council. *British Medical Journal*, 1952:1157–1162.
5. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*, 1991, 72:1–6.
6. *Framework for effective tuberculosis control*. Geneva, World Health Organization, 1994 (documento WHO/TB/94.179).
7. *Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la tuberculosis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (documento WHO/CDS/TB/2002.297).

8. *Global tuberculosis programme. Stop TB at the source: 1995 annual report on the tuberculosis epidemic.* Geneva, World Health Organization, 1995.
9. *Managing tuberculosis at the district level: a training course.* Geneva, World Health Organization, 1994 (document WHO/TB/96.211).
10. Chowdhury AMR et al. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet*, 1997, 350:169–172.
11. Wilkinson D, Davies GR, Connolly C. Directly observed therapy for tuberculosis in rural South Africa 1991 through 1994. *American Journal of Public Health*, 1996, 86:1094–1097.
12. Walley JD et al. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*, 2001, 357:664–669.
13. Becx-Bleumink M et al. High cure rates in smear-positive tuberculosis patients using ambulatory treatment with once-weekly supervision during the intensive phase in Sulawesi, Republic of Indonesia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:1066–1072.
14. Farmer P, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis: introducing “DOTS-plus”. *British Medical Journal*, 1998, 317:671–674.
15. *Global tuberculosis control. WHO Report 2003.* Geneva, World Health Organization, 2003 (document WHO/CDS/TB/2003.316).
16. *Global tuberculosis programme. Report of the ad hoc committee on the tuberculosis epidemic.* Geneva, World Health Organization, 1998 (document WHO/TB/98.245).
17. *Global DOTS expansion plan: progress in TB control in high-burden countries.* Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/STB/2001.11).

56. ¿Es el DOTS eficaz en función de los costos?

I. Smith¹

El valor relativo de las diferentes intervenciones se puede evaluar comparando los insumos y el producto final. Para las intervenciones sanitarias, esto se logra generalmente mediante la combinación de elementos de costo y repercusión. La valoración de la eficacia en función de los costos es útil para priorizar las diversas intervenciones específicas según la enfermedad, para evaluar el valor relativo de las distintas intervenciones para una misma afección y como herramienta movilizadora de recursos para promover la inversión.

Los costos son directamente comparables, pues por lo general se los mide del mismo modo. Sin embargo, la repercusión de una intervención no siempre es directamente comparable con la de otra. Por ejemplo, la discapacidad prevenida mediante la vacunación antipoliomielítica no es directamente comparable con las muertes evitadas por el DOTS. Por lo tanto, para la comparación de las intervenciones es menester alguna forma de normalización de la repercusión.

El análisis que se utiliza más comúnmente sobre la eficacia relativa de las intervenciones de atención de la salud es la costoeficacia, que mide el resultado de una intervención en relación con su eventual beneficio sanitario, tal como los años potenciales de vida ganados. Sin embargo, este indicador puede subestimar el valor de las intervenciones para enfermedades que no son potencialmente letales pero que pueden producir considerable discapacidad, como la lepra. Por ende, se desarrolló el concepto de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), como un indicador que incorpora mediciones sobre la discapacidad y la muerte (1). La eficacia en función de los costos de una intervención puede por lo tanto medirse en términos de los costos de prevenir la pérdida de un año de vida ajustado en función de la discapacidad.

¹ Funcionario Médico, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Los costos de los servicios de salud para la lucha antituberculosa se pueden dividir en cuatro categorías (figura 19):

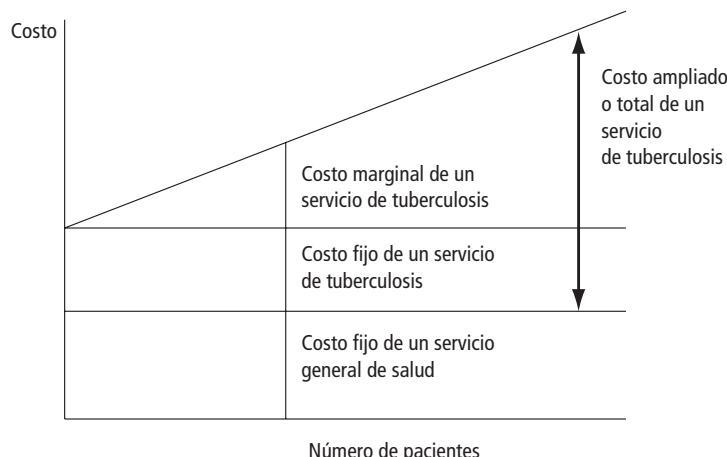
- los costos fijos de los servicios generales de salud;
- los costos fijos de los servicios de control de la tuberculosis: los costos de agregar un programa antituberculoso a los servicios generales de salud, que no varían con el aumento de la cantidad de pacientes, por ejemplo, los sueldos de personal;
- los costos marginales de los servicios de control de la tuberculosis: los costos asociados con cada nuevo paciente diagnosticado y tratado agregado, por ejemplo, los costos por medicamentos;
- los costos ampliados o totales: esta medida combina los costos fijos y marginales de los servicios de control de la tuberculosis.

Datos que indican que el DOTS es eficaz en función de los costos respecto de otras intervenciones de atención de la salud

En 1993, el Banco Mundial publicó el informe *Invertir en salud*, que compara la eficacia en función de los costos de diferentes intervenciones en atención primaria de la salud. El informe estimó que la lucha antituberculosa eficaz cuesta US\$ 20–57 por muerte prevenida y US\$ 1–3 por AVAD ganado. Así, se halló que la quimioterapia antituberculosa era una de las más eficaces intervenciones sanitarias en función de los costos, junto con la vacunación

Figura 19

Marco teórico para presupuestar un servicio de lucha antituberculosa^a



^a Fuente: referencia 2.

antisarampionosa y el aporte complementario de vitamina A (1). Desde la publicación de este informe, los costos de los medicamentos antituberculosos han caído considerablemente; un curso básico de quimioterapia cuesta ahora tan solo US\$ 10 respecto de los US\$ 40–60 que costaba a comienzos de la década de 1990 (3), lo que aumentó aún más la eficacia en función de los costos del DOTS. Sin embargo, la eficacia en función de los costos no ha sido reevaluada integralmente en el contexto de la infección por el VIH; al reducir el tiempo de sobrevida poscuración de los pacientes tuberculosos, es probable que la infección por el VIH también reduzca algo la eficacia en función de los costos del DOTS.

Datos que indican que el DOTS es eficaz en función de los costos respecto de otras estrategias de lucha antituberculosa

Otras estrategias para el control de la tuberculosis son la vacunación con BCG, la quimioterapia preventiva y la detección activa de casos en la comunidad. Estas estrategias son atractivas en teoría, pero en la práctica, si se las compara con el DOTS, son relativamente ineficaces para controlar la tuberculosis.

La vacunación de los lactantes con BCG se recomienda en los países con prevalencia alta para evitar las formas graves de la enfermedad en los niños, como la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar. El Banco Mundial calculó que la BCG cuesta US\$ 7 por AVAD ganado, pero la intervención es eficaz en función de los costos solo si el riesgo anual de la infección tuberculosa es alto (es decir, superior a 1% anual) (4). Sin embargo, la vacunación con BCG, dado que previene fundamentalmente las formas no contagiosas de la tuberculosis, tiene escasa o ninguna repercusión sobre la transmisión de la tuberculosis.

El estudio del Banco Mundial no calculó el costo por AVAD de la quimioterapia preventiva, pero concluyó que el costo de la detección selectiva y el tratamiento de las poblaciones en alto riesgo (por ejemplo, los contactos directos de casos contagiosos y los individuos con infección por el VIH) era “al parecer” razonable, y advirtió que “la profilaxis en masa tiene un alto costo y una limitada eficacia” (4).

En teoría, la detección activa de casos en la comunidad puede ser eficaz. Sin embargo, como se comenta en la sección 15 (¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis?, página 81), una estrategia de este tipo presenta notorias limitaciones prácticas. Detectaría fundamentalmente los casos prevalentes, que pueden ser rápidamente controlados por el DOTS (véase “¿Puede controlarse la tuberculosis?”, página 341). Además, es improbable que quienes son identificados mediante reconocimientos masivos de este tipo completen un curso íntegro de quimioterapia.

Datos que indican que el DOTS es eficaz en función de los costos respecto de otras estrategias de tratamiento antituberculoso

Dos estudios iniciales que compararon la eficacia en función de los costos de diferentes estrategias para brindar tratamiento antituberculoso surgieron de experiencias realizadas en países de África: una en Botswana (5), y otras tres en Malawi, Mozambique y la República Unida de Tanzania (6). Cada estudio comparó el tratamiento acortado con los regímenes “prolongados” basados en la estreptomicina, la isoniazida y la tioacetazona, y también comparó los regímenes completamente ambulatorios con la atención de pacientes hospitalizados durante la etapa intensiva. Los costos por medicamentos de la quimioterapia acortada fueron más de tres veces superiores a los del tratamiento normalizado, las mejores tasas de curación hicieron que la quimioterapia acortada fuera la opción más eficaz en función de los costos, en especial si el tratamiento se administraba sobre una base ambulatoria. Los estudios posteriores han justificado este hallazgo y una revisión de ocho estudios sobre la eficacia en función de los costos publicados entre 1982 y 1992 mostró que el costo por resultado para la quimioterapia acortada ambulatoria representaba 19%–41% del tratamiento prolongado con dos meses de hospitalización (2).

Los ahorros en costos para los países que ejecutan el DOTS pueden ser sustanciales. Un análisis económico del DOTS en la India, realizado por la OMS en 1996, calculó que una inversión adicional de US\$ 200 millones por año produciría un retorno anual de US\$ 750 millones por medio de la reducción de la prevalencia de la enfermedad, las muertes evitadas y la liberación de camas hospitalarias (7).

Sin embargo, los beneficios del DOTS son incluso mayores para las comunidades que para los gobiernos. En muchos países en desarrollo, los costos directos de los servicios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis para los servicios sanitarios gubernamentales son considerablemente menores que los costos directos e indirectos para las familias. Un estudio realizado en Uganda fue uno de los primeros en demostrar esto, lo cual reveló que, de un costo total de US\$ 324, el paciente aportó US\$ 229 en costos directos e indirectos (8). De estos costos del paciente, la pérdida de ingresos equivalente a tres o cuatro meses de tiempo laboral constituye el porcentaje mayor (véase “¿Cuál es la carga económica, social y sanitaria de la tuberculosis?”, página 267) (9).

Un estudio realizado en Tailandia aportó datos sobre los posibles beneficios económicos del DOTS para las comunidades, que mostraron que por cada US\$ 1 invertido por el Gobierno en la lucha antituberculosa, la comunidad gana unos US\$ 50 durante un período de 20 años (10).

El costo total per cápita de la ejecución del DOTS puede ser tan bajo como US\$ 0,05 en algunos países de ingresos bajos (11) y raramente sería de más de US\$ 0,20 en los países de ingresos bajos con prevalencia alta.

En resumen, el DOTS es una estrategia altamente eficaz en función de los costos y produce ahorros significativos para los gobiernos y las comunidades. El DOTS es una “buena adquisición” para quienes efectúan el planeamiento en salud y quienes formulan las políticas. En los entornos con escasez de recursos, el DOTS debe ser una de las prioridades principales para los servicios de salud y ofrece ventajas significativas sobre otras estrategias de control y otros métodos de tratamiento de la tuberculosis.

Referencias bibliográficas

1. Banco Mundial. *Informe del desarrollo mundial: invertir en salud*. Nueva York, Oxford University Press, 1993.
2. Fryatt RJ. Review of published cost effectiveness studies on tuberculosis treatment programmes. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:101–109.
3. Stop Tuberculosis Initiative. Report by the Director-General. Geneva, World Health Organization, 1999 (document EB105/13, available at http://www.who.int/gb/EB_WHA/PDF/EB105/ee13.pdf).
4. Jamison D. Disease control priorities in developing countries: an overview. En: Jamison D et al. *Disease control priorities in developing countries*. New York, Oxford University Press, 1993.
5. Barnum HN. Cost savings from alternative treatments for tuberculosis. *Social Science and Medicine*, 1986, 23:847–850.
6. Murray CJL et al. Cost effectiveness of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in three sub-Saharan African countries. *Lancet*, 1991, 338:1305–1308.
7. Dholakia R, Almeida J. The potential economic benefits of the DOTS strategy against TB in India. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/96.218).
8. Saunderson PR. An economic evaluation of alternative programme designs for tuberculosis control in rural Uganda. *Social Science and Medicine*, 1995, 40:1203–1212.
9. Ahlborg D. *The economic impacts of tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/STB/2000.5; Stop TB Initiative series).
10. Sawert H et al. Costs and benefits of improving tuberculosis control: the case of Thailand. *Social Science and Medicine*, 1997, 44:1805–1816.
11. *Joint tuberculosis programme review: India, February 2000*. New Delhi, World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2000 (document SEA-TB-224).

57. ¿Cómo puede monitorearse el progreso del tratamiento?¹

T. Santha²

Los tres enfoques para monitorear el progreso de los pacientes durante el tratamiento son las evaluaciones bacteriológica, clínica y radiológica.

Evaluación bacteriológica

La evaluación bacteriológica puede hacerse mediante la baciloscopía y el cultivo. El cultivo es más específico, pero insume mucho tiempo y dinero, y los resultados se obtienen después de considerable tiempo. Más aún, no en todas partes se dispone de instalaciones adecuadas para realizarlo. De ahí que la atención de los pacientes se base en la baciloscopía. Según los resultados de la baciloscopía, se puede predecir con 90%–92% de confianza la respuesta a los regímenes terapéuticos de 12 meses sin rifampicina (1). Con el tratamiento acortado, los microorganismos mueren rápidamente, pero los bacilos muertos pueden ser excretados durante cierto tiempo, con lo cual la baciloscopía de algunos pacientes puede ser positiva incluso cuando estén respondiendo bien al tratamiento (2).

Durante el examen mensual del esputo, podría observarse uno de los cuatro patrones ilustrados en el cuadro 58. Es evidente que, si no se cuenta con los resultados de los cultivos, los frotis seriados solos pueden mostrar claramente todos los cursos posibles. De este modo, al monitorear el tratamiento, los análisis de los cultivos son meramente confirmatorios. Es excepcional que la baciloscopía de los pacientes tratados sea permanentemente negativa mientras que su cultivo resulta positivo: el paciente con baciloscopía positiva al comienzo o bien negativiza su cultivo o revierte a la baciloscopía positiva.

No es preciso examinar mensualmente el esputo. La OMS y la UICTER recomiendan monitorear el progreso durante el tratamiento en pacientes con

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Directora Adjunta, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

Cuadro 58

Interpretación de los resultados del análisis del esputo mediante baciloscopia y cultivo durante la quimioterapia de la tuberculosis

Mes	Frotis	Cultivo	Frotis	Cultivo	Frotis	Cultivo	Frotis	Cultivo
0	++	+++	++	+++	++	+++	++	+++
1	++	+	++	+	++	+++	++	+++
2	0	0	+	0	++	++	++	++
3	0	0	+	0	0	+	++	++
4	0	0	0	0	0	+	++	+++
5	0	0	0	0	++	+	+++	+++
6	0	0	0	0	++	++	+++	+++
Respuesta	Favorable		Favorable		Descenso y ascenso		Fracaso	

baciloscopia positiva en tres frotis diferentes: a los dos meses, durante el quinto mes y al final de la quimioterapia (3, 4). Esto permite que las decisiones sobre el manejo del tratamiento se efectúen con un mínimo de análisis complementarios.

Un informe de laboratorio que reza “no se obtuvo esputo” o “el paciente no expectora”, de ninguna manera significa negatividad baciloscópica; es importante que un informe de este tipo se considere como insatisfactorio. En quienes no expectoran a pesar de ser cuidadosamente instruidos, es posible provocar una tos productiva y esputo adecuado para el frotis mediante el frotamiento de las fauces con un hisopo laringeo o la irrigación con solución fisiológica. La positividad baciloscópica sola, especialmente si el grado de positividad está disminuyendo, no debe ser motivo de alarma.

Evaluación clínica

La evaluación clínica del progreso es mayormente subjetiva. La desaparición de los síntomas clínicos, el bienestar general, la capacidad para retomar las actividades normales y la recuperación ponderal son todos indicadores del progreso clínico. La persistencia o la reaparición de los síntomas más la pérdida de peso, es decir, el deterioro clínico objetivo, es motivo de estudios adicionales mediante microscopía del esputo. La velocidad de sedimentación globular (eritrosedimentación), al igual que otras pruebas, no es confiable ni necesaria para monitorear el progreso. La evaluación clínica a menudo es el único medio disponible para juzgar el progreso de la tuberculosis extrapulmonar y la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa: el repunte ponderal es un valioso indicador en tales casos.

Evaluación radiológica

Muchos médicos todavía prefieren las radiografías seriadas. Sin embargo, varios estudios han demostrado que tal proceder puede ser muy engañoso para evaluar el progreso y el resultado final del tratamiento. Los pacientes pueden mostrar mejoría radiológica cuando todavía siguen excretando bacilos tuberculosos. La enfermedad bacteriológicamente inactiva puede clasificarse como fracaso de la quimioterapia debido a lesiones radiológicas residuales, incluso cavitación. Los pacientes con negatividad bacteriológica persistente podrían mostrar cambios radiológicos que serían interpretados como deterioro por evaluadores expertos. En un estudio de 112 pacientes con enfermedad bacteriológicamente inactiva, seguidos mediante bacteriología y radiografías durante cuatro años, los cambios radiográficos en 35 pacientes (31%) fueron clasificados como deterioro. En 12 pacientes (11%) se registró un aumento de la cavitación o aparición de cavitación. Sin dudas, la valoración por los cambios radiográficos solos puede ser muy engañosa (5).

Resumen

El examen microscópico del frotis de esputo (baciloscopía) es un método confiable y barato para evaluar los resultados de la quimioterapia en pacientes con baciloscopía positiva inicialmente. Las evaluaciones radiológicas y clínicas son insatisfactorias para evaluar los progresos. La baciloscopía es también una guía valiosa para el progreso y el resultado: examinar a los pacientes con baciloscopias a los dos meses, cinco meses y al final del tratamiento brindará una buena medida del éxito de la quimioterapia en los programas terapéuticos en gran escala. Las baciloscopias de seguimiento proporcionan información confiable acerca del progreso del paciente y del funcionamiento del programa. Sin embargo, el paciente individual se beneficia con la evaluación bacteriológica solo si, en el caso de un fracaso terapéutico, se puede suministrar otro curso de quimioterapia con un régimen eficaz.

Referencias bibliográficas

1. Devadatta S et al. Comparative value of sputum smear examination and culture examination in assessing the progress of tuberculosis patients receiving chemotherapy. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:573-587.
2. Al-Moamary MS et al. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 1999, 116:726-731.
3. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (documento WHO/CDS/TB/2003.313).
4. Enarson D et al. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
5. Fox W. The chemotherapy of tuberculosis in developing countries. En: Heaf F, Rugsby NL, eds. *Recent advances in respiratory tuberculosis*. London, Churchill, 1968:127-159.

58. ¿Cuán eficaz es la quimioterapia antituberculosa y cuáles son los requerimientos para el futuro?¹

T. Santha²

La introducción de los fármacos antituberculosos eficaces revolucionó la atención de la tuberculosis. Desde la época del reposo en cama, la alimentación correcta y el aire puro en un sanatorio —lo mejor que la era prequimioterápica tenía para ofrecer a unos pocos escogidos— la tuberculosis puede tratarse ahora eficazmente en el domicilio del paciente, sin interferir en su vida normal o laboral (véase “¿Cuáles fueron los hallazgos principales del estudio de Madrás, que comparó el tratamiento hospitalario con el domiciliario?”, página 198). Los regímenes recomendados actualmente pueden alcanzar tasas de curación libre de recaídas de 90%–95%, no solo en los estudios clínicos controlados sino también en el marco de un programa.

En pacientes previamente no tratados que cumplen con su quimioterapia en forma regular y completa se pueden alcanzar los siguientes resultados:

- El tratamiento normalizado por 18 meses, con tres fármacos iniciales durante dos meses pero sin rifampicina, tiene una tasa de curación posible de 96% y una tasa de recaídas de menos de 3%. Sin embargo, por lo general no ha sido posible ejecutar este régimen en forma masiva (véase “¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia?”, página 165).
- La quimioterapia acortada de 6 a 8 meses de duración, con rifampicina por lo menos en la etapa intensiva, puede alcanzar tasas de curación de 97%–99% y una tasa de recaída de menos de 6% (véase “¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia?”, página 165).
- Los pacientes que han recaído pueden alcanzar más de 80%–90% de curación si son tratados por 8 a 9 meses con cinco fármacos, con rifampicina, durante la etapa intensiva y tres fármacos en la etapa de continuación,

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Directora Adjunta, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

puesto que más de 80% de las recaídas se deben a microorganismos farmacosensibles (1).

- En pacientes con tratamiento previo incompleto, la respuesta dependerá de los medicamentos y las dosis dados durante el tratamiento anterior y de la duración de la quimioterapia, ya que estos factores influyen sobre la posterior farmacosensibilidad (2). En los programas que funcionan bien, 70%–80% de estos pacientes se curan (3).
- Los pacientes con baciloscopía positiva en quienes ha fracasado un tratamiento acortado directamente observado o un régimen de re-tratamiento presentan una baja probabilidad de curación con regímenes que incluyen solo fármacos de primera línea, pues la probabilidad de resistencia a varios compuestos es alta. La quimioterapia de estos pacientes con fármacos de reserva por un largo período (18 a 24 meses) puede alcanzar curaciones sin recaídas en dos tercios de ellos, en el mejor de los casos (véase “¿De qué regímenes de reserva se dispone y cuál es su lugar en los programas de control de la tuberculosis?”, página 247).

En general, la eficacia de los regímenes terapéuticos actuales es alta: la probabilidad de curación de un paciente que sigue fielmente un tratamiento es mayor de 98%, por norma, con un solo curso de quimioterapia. La mayor parte de los que abandonan el tratamiento o experimentan recaídas pueden ser curados con un régimen de re-tratamiento. De tal modo, el margen de los nuevos fármacos para aumentar las tasas de curación es exiguo. Sin embargo, los nuevos compuestos podrían promover la lucha antituberculosa al reducir la duración de la frecuencia de la quimioterapia.

La falta de éxito terapéutico en la práctica se debe, por lo general, al fracaso para asegurar una quimioterapia adecuada, más que al fracaso de un tratamiento correctamente aplicado (véase “¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios?”, página 211 y “¿Con qué frecuencia los pacientes interrumpen prematuramente el tratamiento?”, página 207). En los programas deficientemente organizados, más de 30% de los pacientes abandonan la quimioterapia. La irregularidad del tratamiento es común, particularmente si no se observa la toma del medicamento y si el suministro de los fármacos no es regular, gratuito y fácilmente accesible para el paciente. Las muertes (por todas las causas) durante la quimioterapia pueden ser numerosas debido a la infección por el VIH o a la demora en el diagnóstico.

Mucho es lo que puede lograrse si se mejoran los aspectos operativos de los programas de lucha antituberculosa (véase “¿Qué es el DOTS?”, página 275). Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos podría facilitar sustancialmente la ejecución de un programa. Un período mayor entre las dosis intermitentes (véase “¿Qué es la quimioterapia intermitente y cuál es el fundamento

científico de la intermitencia?", página 149) reduciría la frecuencia de las visitas de los pacientes y facilitaría la observación de la toma del medicamento, pero son necesarios dos o tres fármacos altamente efectivos con la misma eficacia y semivida. Los fármacos más eficaces, agregados a la isoniazida y la rifampicina, podrían acortar la etapa intensiva inicial, superar la farmacoresistencia y reducir el riesgo de muerte durante las semanas iniciales de la quimioterapia.

El principal problema remanente en la actualidad es que los fármacos disponibles tienen escasa o nula actividad contra los bacilos inactivos (véase "¿Cómo opera la quimioterapia antituberculosa?", página 115). El objetivo de la segunda etapa del tratamiento es eliminar los bacilos que se reproducen lentamente u ocasionalmente, de modo similar al efecto del tratamiento preventivo en personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* que no presentan enfermedad. Un fármaco capaz de actuar sobre los bacilos tuberculosos inactivos o un inmunomodulador capaz de mejorar la capacidad para destruirlos, acortarían la duración de la quimioterapia. El tratamiento más corto reduciría el abandono de la quimioterapia e incrementaría las tasas de curaciones y también disminuiría el trabajo y el costo de mantener a los pacientes en tratamiento.

Estas son algunas de las áreas de investigación en las que se está trabajando actualmente. Sin embargo, con la tecnología actual y una buena organización del programa, la mayoría de los pacientes tuberculosos pueden curarse y la mayor parte de las fuentes de infección tuberculosa pueden ser transformadas, en pocos días o semanas de tratamiento, en no infecciosas. Si se detecta y trata un porcentaje suficiente de fuentes de infección en la comunidad, la prevalencia y la transmisión de la tuberculosis, y la consecuente mortalidad, pueden ser rápidamente reducidas.

Referencias bibliográficas

1. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.
2. Datta M et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the district tuberculosis programme. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74:180–186.
3. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (documento WHO/CDS/TB/2001.287).

59. ¿Amenaza la farmacorresistencia primaria el control de la tuberculosis?¹

M. Espinal² y T. Frieden³

En los primeros días de la quimioterapia, los regímenes a menudo eran inadecuados, la irregularidad del tratamiento era común y las tasas de fracasos eran altas. Por ende, la prevalencia de pacientes con tuberculosis pulmonar crónica que expectoraban microorganismos farmacorresistentes aumentó. En general, se temía que estos pacientes contagiaran a la comunidad en un grado tal que la farmacorresistencia primaria (véase “¿Cuáles son los distintos tipos de resistencia?”, página 226) pudiese resultar un problema epidemiológico y clínico similar al de la resistencia a la penicilina en la enfermedad estafilocócica. Se comunicaron tasas alarmantes de farmacorresistencia, de 50% o más, en pacientes que consultaban por primera vez, principalmente en países en desarrollo, donde de hecho en la mayoría de estos pacientes se registró fracaso (encubierto) de la quimioterapia y, por ende, resistencia adquirida, no primaria.

No fue posible comparar los datos de los diferentes informes o encuestas clínicas, principalmente debido a las considerables diferencias en las técnicas de laboratorio, los criterios de farmacorresistencia y los métodos para seleccionar los grupos de pacientes para el examen.

El Proyecto Mundial de la OMS/UICTER para la Vigilancia de la Farmacorresistencia Antituberculosa superó estos inconvenientes metodológicos. Entre 1994 y 1999 se realizaron encuestas epidemiológicas en más de 72 países o áreas que emplearon métodos estrictos, tales como muestreo poblacional representativo, diferenciación cuidadosa entre casos nuevos y previamente tratados, métodos de laboratorios normalizados y un programa

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionario Médico, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

³ Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

internacional para el análisis de la eficiencia (1). Se dispuso de información sobre las tendencias en 28 países o áreas.

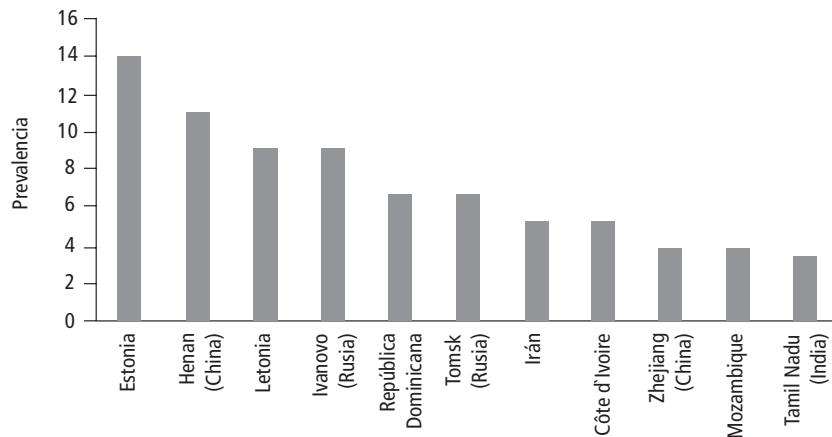
De los 65 países o áreas estudiados, 11 presentaron una prevalencia relativamente alta de tuberculosis polifarmacorresistente (véase la figura 20). Los restantes sitios estudiados no mostraron signos de mayor problema, lo cual sugiere que la tuberculosis polifarmacorresistente dista de ser universal. En muchos países se documentó una alta prevalencia de resistencia a la estreptomicina, pero este hallazgo tiene escasa significación ya que en gran parte de esos países se está abandonando el empleo de la estreptomicina para tratar a pacientes nuevos (2). También se documentó una resistencia alta a la isoniazida, pero no a la rifampicina o el etambutol.

El cuadro 59 brinda información sobre la distribución de la resistencia entre los nuevos casos de tuberculosis.

La información proveniente de los 28 países o sitios que habían realizado dos o más estudios comparables no mostró signos de aumento de la farmacorresistencia entre los casos nuevos (es decir, resistencia primaria) entre 1994 y 1999. Hasta donde es posible observar las tendencias, existe un indicio de que los niveles son bastante estables en la mayor parte de las áreas.

La vigilancia sistemática y los modelos matemáticos sugieren que el número de casos nuevos de tuberculosis hallados con farmacorresistencia, especialmente polifarmacorresistentes, permanecerá bajo en la mayor parte

Figura 20
Países/áreas con la mayor prevalencia de tuberculosis polifarmacorresistente dentro del Proyecto Mundial de la OMS/UICTER para la Vigilancia de la Farmacorresistencia Antituberculosa^a



^a Fuente: referencia 1.

Cuadro 59

Resistencia a uno o más fármacos en 58 países/entornos estudiados entre 1996 y 1999 en pacientes recientemente diagnosticados sin tratamiento previo^a

Cepas	Mediana	(Mínimo, máximo)
Total de examinadas	474	(41, 12 063)
Total de resistentes	10,7%	(1,7, 36,9)
Resistentes a cualquier fármaco	7,0%	(1,3, 17,9)
Resistentes a la isoniazida	3,0%	(0, 7,9)
Resistentes a la rifampicina	0,2%	(0, 2,0)
Resistentes a la estreptomicina	2,5%	(0, 14,5)
Resistentes al etambutol	0,5%	(0, 3,0)
Resistentes a dos fármacos	2,5%	(0, 11,9)
Resistentes a tres fármacos	0,6%	(0, 7,3)
Resistentes a cuatro fármacos	0,1%	(0, 8,5)
Polifarmacorresistencia ^b	1,0%	(0, 14,1)

^a Fuente: referencia 3.

^b Resistencia por lo menos a la isoniazida y a la rifampicina.

del mundo (4). Esta predicción se desprende del supuesto de que las cepas polifarmacorresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* presentan una aptitud genética baja (ya sea menor transmisibilidad o menor probabilidad de causar tuberculosis contagiosa si se transmiten) respecto de la de las cepas farmacosensibles. La aptitud relativa se mide dividiendo la probabilidad de hallar una cepa resistente en un cúmulo del análisis del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción por la probabilidad de hallar una cepa sensible en un cúmulo. Con baja aptitud relativa, es menos probable que las cepas polifarmacorresistentes puedan, en promedio, persistir en ciclos de transmisión autosustentable, y los casos nuevos polifarmacorresistentes son generados fundamentalmente como subproductos de las tasas de curación bajas entre los casos farmacosensibles o monorresistentes.

Las tasas de abandono de la quimioterapia altas pueden conducir a tasas igualmente elevadas de tuberculosis polifarmacorresistente entre los casos nuevos, como se observa, por ejemplo, en Estonia, Letonia y partes de la Federación Rusa. En estas circunstancias, el remedio principal es asegurar tasas de curación altas para la enfermedad farmacosensible o monorresistente. Se requerirán fármacos de reserva para tratar los casos individuales de tuberculosis polifarmacorresistente, pero el hecho de que se los requiera para contener una epidemia por cepas polifarmacorresistentes dependerá de la aptitud relativa de las cepas específicas, de las características de la población

huésped y de factores ambientales (por ejemplo, el hacinamiento) que influyen en la dinámica de la transmisión. En un caso extremo, se ha comunicado que una cepa de tuberculosis polifarmacorresistente con gran aptitud se diseminó rápida y extensamente entre pacientes con SIDA gravemente inmunodeprimidos, hospitalizados en condiciones de control de infecciones insuficiente (5). Del mismo modo, es probable que ciertas cepas de tuberculosis polifarmacorresistentes puedan diseminarse ampliamente entre prisioneros desnutridos alojados en situación de hacinamiento (6). En tales entornos, los fármacos de reserva bien podrían requerirse para contener una epidemia de tuberculosis farmacorresistente. Por el contrario, dista de ser cierto que las cepas de tuberculosis polifarmacorresistentes puedan provocar una amplia epidemia comunitaria autoperpetuable, particularmente cuando no existe una inmunodepresión significativa.

Actualmente existen datos significativos de que, con el tratamiento normalizado, el pronóstico para los pacientes con monorresistencia primaria —siempre que no se trate de la rifampicina— es casi tan favorable como el de los pacientes con microorganismos sensibles (7). Solo un grado muy alto de farmacorresistencia primaria en una población puede reducir sustancialmente la tasa global de éxito de un tratamiento normalizado en dos etapas con una etapa inicial de cuatro fármacos diarios. Por lo tanto, no hay razón para suponer que la farmacorresistencia primaria esté convirtiéndose en un peligro mayor para la comunidad que el peligro actual de la exposición a la infección con microorganismos farmacosensibles.

Referencias bibliográficas

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/UICTER Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Report 2, Prevalence and trends.* Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.278).
2. Rabariaona L et al. Replacement of streptomycin by ethambutol in the intensive phase of tuberculosis treatment: no effect on compliance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:42–46.
3. Espinal MA et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344:1294–1303.
4. Dye C, Espinal MA. Will tuberculosis become resistant to all antibiotics? *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 2001, 268:45–52.
5. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
6. Kimerling ME et al. Inadequacy of the current WHO re-treatment regimen in a central Siberian prison: treatment failure and MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:451–453.
7. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283: 2537–2545.

60. ¿Cuáles son las claves de la curación?

K. Toman¹

¿Por qué razón en muchas áreas las tasas de curación son todavía bajas, no obstante la extraordinaria potencia de la quimioterapia actual?

Algunos médicos creen que solo se pueden alcanzar tasas altas de éxito en ciertos centros terapéuticos de primer nivel y que tales índices permanecerán bajos a menos que se introduzcan fármacos más eficaces. Esto es más bien un juicio superficial. Por más de 25 años, ha habido fármacos con los cuales diseñar tratamientos eficaces, poco costosos, no tóxicos y accesibles. De tal modo, la clave de la curación no depende de la introducción de nuevos y mejores fármacos o regímenes sino de otros factores (véase “¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios?”, página 211).

Un requisito técnico importante para el éxito de la quimioterapia es la prescripción de regímenes adecuados, es decir, solo aquellos cuya eficacia ha sido establecida en estudios controlados. Un régimen debe incluir por lo menos dos fármacos ante los cuales los bacilos del paciente sean sensibles. El medicamento escogido debe ser dado en la misma dosis, con el mismo ritmo (diario o intermitente) y por el mismo período que el empleado en los estudios controlados. Las desviaciones de esta pauta sin un sustento científico y que no pueden ser debidamente justificadas deben considerarse como mala práctica.

Otro requisito técnico previo, casi axiomático, es la regularidad de la toma de la medicación. Desde el advenimiento de la quimioterapia se han producido muchos cambios. Las combinaciones medicamentosas y las dosificaciones han sido diversas y el ritmo de la administración y la duración de la quimioterapia han cambiado, pero el requisito de la regularidad de la toma del medicamento persiste. Ningún régimen o fármaco nuevo ha sido capaz de superar la necesidad de la regularidad prolongada y la interrupción del ritmo regular del tratamiento aumenta el riesgo de fracaso. Debe tenerse

¹ Fallecido.

presente que la principal causa del fracaso terapéutico no es la farmacoresistencia sino la irregularidad en la ingesta del medicamento.

Es ilusorio esperar que nuevos fármacos resuelvan el problema principal del tratamiento, a menos que se halle un régimen que pueda administrarse en una inyección o solo por unos días. El éxito de la quimioterapia está tan determinado por los factores operativos como por los técnicos.

Incluso los regímenes más eficaces actualmente disponibles, independientemente de la combinación medicamentosa y la duración del tratamiento, pueden fallar si no se administran con regularidad. De modo que el nudo del problema actual no es la falta de conocimiento sobre la quimioterapia adecuada sino su administración correcta (1) (véase “¿Por qué fracasa la quimioterapia y qué puede hacerse para evitar resultados insatisfactorios?”, página 211). Este es uno de los problemas que se puede resolver no por medios médicos o técnicos sino principalmente con medidas organizativas. Garantizar la toma regular de la medicación es una tarea de manejo por excelencia y se ha declarado, no sin razón, que el control de la tuberculosis es básicamente un problema de manejo. Casi todos los esfuerzos para asegurar la adherencia al tratamiento mediante la educación sanitaria —por ejemplo, dar instrucciones minuciosas al paciente sobre la importancia de la regularidad y sobre el mal pronóstico en caso de irregularidad— han sido insuficientes para motivar a los pacientes a tomar su medicación regularmente como les ha sido prescrita (véase “¿Con qué frecuencia los pacientes interrumpen prematuramente el tratamiento?”, página 207). La motivación verbal de los pacientes rara vez es exitosa a menos que se la emplee dentro de un marco organizativo adecuado que satisfaga ciertos requisitos operativos.

Requisitos operativos

Los servicios terapéuticos deben ser de fácil acceso. Los pacientes que se sienten muy enfermos pueden no objetar el tener que viajar largas distancias para ser examinados por un médico de nota. Sin embargo, rara vez pueden repetir el viaje o permanecer en el lugar de tratamiento por largo tiempo. Los servicios terapéuticos deben por lo tanto estar a su alcance y ser gratuitos (2, 3).

Los servicios terapéuticos deben ser aceptados y utilizados por la comunidad. El personal sanitario debe ser capaz de comunicarse con los pacientes en su propio lenguaje y ser comprensivo con sus dolencias y necesidades. Se debe ayudar a los pacientes a manejar los problemas que motivan el abandono de la quimioterapia. Los servicios deben ser compatibles con las creencias locales, las tradiciones y los hábitos, y también deben ser eficaces. En suma, deben inspirar confianza (véase “¿Cuáles son las consecuencias del incumplimiento (interrupción) en el tratamiento de la tuberculosis?”, página 299).

Los fármacos deben estar siempre disponibles en cantidades suficientes. Cuando los pacientes no pueden ser atendidos por haberse agotado las existencias de medicamentos, el efecto sobre la regularidad de la quimioterapia es inevitablemente deletéreo.

El tratamiento debe ser directamente observado. Esto significa que cada dosis debe ser administrada bajo la observación directa de una persona entrenada y responsable. Esto es particularmente importante cuando la rifampicina es parte del régimen y, en especial, en la etapa intensiva de la quimioterapia, cuando la carga bacteriana es máxima. Sin embargo, no siempre es fácil organizar tal tratamiento para cada paciente. En muchas ocasiones, habrá que realizar arreglos individuales para la observación del tratamiento. A veces, la observación del tratamiento tendrá que ser delegada en otras instituciones o personas, por ejemplo, en un hospital o dispensario ubicado cerca del domicilio o lugar de trabajo del paciente.

En síntesis, la quimioterapia debe organizarse teniendo más en cuenta la conveniencia del paciente que la de los servicios terapéuticos.

Actualmente, la clave de la curación debe hallarse en la organización de la asistencia terapéutica. La tasa de éxito de incluso el mejor régimen disponible será baja si los servicios terapéuticos no se centran en la cooperación de los pacientes. Por el contrario, aun un buen régimen de segunda elección puede ser sumamente exitoso si la quimioterapia se administra en el marco de una organización adecuada.

Referencias bibliográficas

1. Fox W. General considerations on the choice and control of chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1972, 47:51-71.
2. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Octavo informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1964 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 290).
3. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552).

61. ¿Cuáles son las consecuencias del incumplimiento (interrupción) en el tratamiento de la tuberculosis?¹

N. Bock²

La causa más importante del *fracaso del tratamiento* antituberculoso entre los pacientes detectados es la no finalización de la quimiterapia o el abandono. Una tasa de finalización del tratamiento baja constituye la razón principal del fracaso de un programa antituberculoso, pues los pacientes que interrumpen el tratamiento continúan transmitiendo la tuberculosis en la comunidad, a veces con farmacorresistencia adquirida. Es menester que las tasas de éxito terapéutico alcancen al menos 70%–85% para garantizar una reducción sustancial en la incidencia de la tuberculosis (1). El análisis sistemático de cohortes con frecuencia revela que, en realidad, menos de la mitad de los pacientes que comienzan el tratamiento lo finalizan.

Durante los últimos 40 años se ha contado con regímenes terapéuticos capaces de curar a casi cualquier paciente tuberculoso, pero un alto porcentaje de los pacientes detectados no ha sido tratado exitosamente. En un informe de 1964 sobre un programa comunitario de tratamiento antituberculoso del sur de la India que empleó un régimen de isoniazida más ácido *p*-aminosalicílico (PAS), solo 64% de 123 pacientes presentaron cultivo negativo después de 12 meses, aunque el régimen era capaz de lograr una tasa de curación de 90% (2). El bajo grado de éxito se atribuyó al fracaso de los servicios de atención de la salud para mantener la adhesión del paciente al tratamiento. Hacia el final del período de 12 meses, 27% de los pacientes habían rechazado el tratamiento, 10% habían muerto o se habían mudado y menos de la mitad de los restantes habían pasado a retirar por lo menos un 80% de su medicación.

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionaria Médica, Sector de Evaluación e Investigación, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

Una comparación entre los resultados de un régimen terapéutico con tres fármacos (estreptomicina + tioacetazona + isoniazida) en servicios de atención de la salud ordinarios y en estudios clínicos controlados, ambos en Kenia, indica la importancia tanto de la interrupción en el fracaso del tratamiento cuanto de la organización de los servicios terapéuticos en el éxito del tratamiento (3). Con el régimen triple, al año, la negatividad del cultivo se alcanzó en 96% de los pacientes en los estudios clínicos controlados, pero solo en 76% de los tratados en los servicios de atención de la salud ordinarios. El porcentaje de pacientes que completó los 12 meses de la etapa de continuación de un tratamiento fue de 91% en los programas de los estudios clínicos bien organizados y de 51% en los servicios ordinarios.

La interrupción del tratamiento es un problema crítico en casi todas las áreas. En la Ciudad de Nueva York, por ejemplo, se demostró que solo 11% de quienes comenzaron el tratamiento durante su internación en un hospital en 1988, antes de que se mejorara el programa de lucha antituberculosa, habían completado su quimioterapia (4). La imposibilidad de lograr tasas de finalización altas fue un factor subyacente tanto en el sorprendente aumento de la tuberculosis en la Ciudad de Nueva York, cuanto en la aparición de farmacorresistencia en los EUA hacia finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990 (4-6). Los factores inherentes al paciente que se han asociado con el abandono varían desde la incorrecta comprensión del régimen terapéutico (7) y el temor a la discriminación por el estigma asociado con la tuberculosis (8), hasta la carga financiera o la distancia que es preciso recorrer hasta la clínica (9). Los factores propios de los sistemas de salud son el abastecimiento poco seguro de medicamentos, los horarios de atención inconvenientes, la instrucción y apoyo inadecuados que recibe el paciente por parte del personal sanitario y la escasa motivación de este último (10).

Después de uno o dos meses de quimioterapia eficaz, el paciente se siente sin síntomas. Desde ese momento, para el paciente, parece no tener objeto seguir tomando una medicación que puede ser desagradable y producir efectos adversos menores que causan más malestar que la propia enfermedad. De tal modo, resulta natural festejar la recuperación y suspender el tratamiento.

La suspensión del tratamiento también se ha observado en varias otras afecciones que requieren una toma prolongada de la medicación, como las cardiopatías, la fiebre reumática, la lepra, la epilepsia, la diabetes y la profilaxis del paludismo. Esto también se aplica a la autoadministración de anticonceptivos orales.

El diccionario define a la negligencia como la “omisión” o la “falta de aplicación” para hacer algo. Cuando la negligencia puede ser nociva para el individuo o la comunidad es menester tomar medidas correctivas o preventivas. En el caso de un paciente tuberculoso, la irregularidad o la suspensión prematura de la quimioterapia por lo general tiene graves consecuencias, no solo

para el paciente, sino también para la comunidad en su conjunto. Tomar las prevenciones necesarias constituye una obligación moral, si no legal, de los servicios sanitarios. Sin embargo, dado que la interrupción o la finalización del tratamiento por decisión propia es una característica común del comportamiento humano, estas prevenciones deben ser parte esencial de la estrategia terapéutica: un elemento propio de la organización del tratamiento. La prevención y el manejo de la negligencia son componentes integrales del tratamiento y son, por lo tanto, principalmente e innegablemente, responsabilidad del médico o la persona a cargo de la quimioterapia. La estrategia DOTS traslada la responsabilidad final por la curación, del paciente al sistema de salud. Por lo tanto, si el fracaso del tratamiento se debe a la negligencia, no es justo responsabilizar en primer lugar al paciente.

Mientras que los organizadores de servicios terapéuticos no asuman esta responsabilidad, ni siquiera los regímenes medicamentosos más eficaces podrán alcanzar el alto grado de éxito terapéutico y epidemiológico que debería obtenerse con su utilización.

No obstante, es más fácil identificar las causas de la negligencia que remediarlas. Muchos profesionales de la salud creen que la educación sanitaria del enfermo y del público es todo lo que se necesita para asegurar el cumplimiento de las instrucciones médicas. Desafortunadamente, la experiencia ha demostrado que tales medidas, o incluso las instrucciones detalladas de un médico, por lo general no bastan para motivar al paciente a seguir el régimen prescrito.

Se necesita mucho más que información e instrucción para motivar al paciente: se trata de una cuestión de relaciones públicas que exige comprender los problemas no médicos del paciente, su modo de vida, el trabajo, las creencias, las necesidades, los temores y las actitudes respecto de las medicinas tradicional y moderna. La motivación requiere que una persona hable “la lengua” del paciente y acorte las brechas intelectuales y sociales, elimine las barreras culturales y modifique las actitudes y los hábitos. Los factores positivos para la motivación son el desempeño profesional eficaz, un espíritu de trabajo animoso, la compasión y la identificación del personal con la comunidad a la cual sirve.

En síntesis, la motivación es un problema de la comunicación humana, que varía de un paciente a otro y de una comunidad a otra. Esta es la razón por la cual no existe una receta única que pueda aplicarse universalmente. El fracaso para comunicarse con el paciente, un enfoque condescendiente o la conducta irrespetuosa apartarán al paciente y generarán desconfianza, lo que producirá el rechazo del tratamiento.

El único modo de garantizar que la quimioterapia se tome como se la prescribió es mediante la observación directa (véase “¿Cuáles son las ventajas de la observación directa del tratamiento? página 209). En un programa

eficaz de observación directa, se abordan las necesidades e inquietudes de cada paciente y se establece un vínculo humano entre este y el observador terapéutico, de modo tal que se minimiza el riesgo de interrupción del tratamiento.

Entre 725 275 casos con baciloscopía positiva comunicados a la OMS en la cohorte de 1998 y que recibían tratamiento acortado normalizado en un programa DOTS, la tasa mundial de incumplimiento fue de 6% (11). Si se tienen en cuenta los pacientes que no fueron evaluados como incumplidores, la tasa de interrupción entre los medicados dentro de un programa con la estrategia DOTS fue de menos de un cuarto que la de los tratados fuera de tales programas (11% frente a 58%). De tal modo, la estrategia DOTS, cuando se aplica exitosamente, puede hacer frente a los problemas organizativos del sistema de salud que son factores inherentes al incumplimiento.

Referencias bibliográficas

1. Styblo K. *How should a tuberculosis control program be evaluated?* [Diálogos informales registrados en el Congreso Mundial Sobre Tuberculosis, Bethesda, MD, 17 de noviembre de 1992, citada por Hadler JL. Control of tuberculosis. En: Friedman LN, ed. *Tuberculosis: current concepts and treatment*, 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 2001.]
2. Frimodt-Møller J, Acharyalu GS, Pillai KK. A controlled trial of the effect of domiciliary tuberculosis chemotherapy programme in a rural community in South India. *Indian Journal of Medical Research*, 1981, 73:S1–S80.
3. Kent PW et al. The therapy of pulmonary tuberculosis in Kenya: a comparison of results achieved in controlled clinical trials with those achieved in routine services. *Tubercle*, 1970, 51:24–38.
4. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
5. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
6. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1992, 41:51–57.
7. Barnhoorn F, Adriaanse H. In search of factors responsible for noncompliance among tuberculosis patients in Wardha District, India. *Social Science and Medicine*, 1992, 34: 291–306.
8. Loeffoghe R et al. Perception and social consequences of tuberculosis: a focus group study of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Social Science and Medicine*, 1995, 41: 1685–1692.
9. Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. *American Review of Respiratory Disease*, 1993, 147:1311–1320.
10. Rouillon A. Problems raised by the organization of an efficient ambulatory treatment for tuberculosis patients. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47: 68–93.
11. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2001 (documento WHO/CDS/TB/2001.287).

62. ¿Qué importancia tiene el seguimiento y cuál es la frecuencia de las recaídas una vez concluido el tratamiento?¹

T. Santha²

La recaída se define como el hecho de “un paciente previamente tratado por tuberculosis que ha sido declarado curado o con su tratamiento finalizado a quien se le diagnostica tuberculosis bacteriológicamente positiva (baciloscopía o cultivo)” (1).

Antes del advenimiento de la quimioterapia, solo rara vez se observaba la curación completa de la tuberculosis con baciloscopía positiva. Los clínicos y los patólogos sosténían que la enfermedad prácticamente nunca se curaba en el sentido estricto del término, sino que solo se la podía detener, estabilizar o inactivar. Dado que los bacilos casi siempre permanecían en los detritos de las lesiones tuberculosas, las recaídas eran comunes y esa fue la razón de que se adoptara una política de seguimiento permanente, de por vida, de los pacientes que habían finalizado el tratamiento. Estos pacientes se incorporaron a un registro y fueron examinados regularmente con intervalos de varios meses o, al menos, una vez al año. Este proceder, no obstante, produjo una carga sostenidamente creciente sobre los servicios de salud, con absorción de una proporción sustancial del tiempo del personal y de los recursos financieros. El espectacular éxito del tratamiento puso en entredicho la utilidad del seguimiento indefinido y exigió una reevaluación de esta política. Para tal fin, fue menester responder dos interrogantes:

- ¿Con qué frecuencia se produce la recaída?
- ¿Cómo se detecta la recaída?

En una encuesta longitudinal de estudios analíticos, se halló que la recaída todavía explica cerca de 15%–20% de la incidencia anual de los casos contagiosos

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Directora Adjunta, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

de registro nuevo (2-4). Los estudios clínicos controlados en los cuales los pacientes fueron seguidos regularmente durante dos años o más han mostrado que la frecuencia de las recaídas es de alrededor de 3%-7% con la quimioterapia acortada normalizada. Se obtuvieron resultados similares tanto con un régimen de seis meses con rifampicina durante todo el período terapéutico, cuanto con otro de ocho meses, en el que la rifampicina se empleó solo en la etapa intensiva inicial del tratamiento. Aproximadamente 80% de las recaídas se produjeron dentro de los seis meses de la suspensión del tratamiento (5). Más de 80% de las recaídas se debieron a microorganismos sensibles a los fármacos antituberculosos empleados previamente (6), de allí que su re-tratamiento no plantea problemas.

Asimismo, se halló que el riesgo individual de recaída entre quienes tenían antecedentes de tuberculosis confirmada bacteriológicamente variaba de modo sustancial y estaba determinado sobre todo por tres factores:

- si se ha recibido o no tratamiento (en caso de que no se haya administrado quimioterapia, el paciente se considerará como con tuberculosis recurrente, no como con recaída);
- si el régimen administrado ha sido correcto y tomado con regularidad o no; y
- el tiempo que ha transcurrido desde que se alcanzó la conversión de la baciloscopia o del cultivo a la negatividad.

La tasa de recaída más alta se halló en quienes no habían recibido nunca tratamiento alguno (cerca de 5% por año) y la siguiente tasa más alta (cerca de 2%) se verificó en pacientes con tratamiento previo inadecuado (7). Después de 3 a 5 años, el riesgo en ambos grupos disminuye apreciablemente, cerca de 1% (7).

El hallazgo más importante fue el sorprendente efecto de la quimioterapia adecuada sobre la recaída, que descendió a unos pocos millones por año (8, 9). El riesgo es todavía considerablemente mayor que el riesgo de enfermedad en personas sin antecedentes de tuberculosis, pero no justifica el seguimiento de por vida. Más aún, incluso con un monitoreo activo, las recaídas se descubrieron fundamentalmente a causa de los síntomas más que durante los exámenes habituales de seguimiento. En una encuesta longitudinal que abarcó 12 años, cada persona con antecedentes de tuberculosis fue examinada bacteriológicamente cada seis meses y con rayos X anualmente. Menos de la mitad de las recaídas se descubrieron mediante los exámenes de seguimiento, no obstante una estricta disciplina investigativa.

En pacientes que han sido correctamente tratados, el riesgo de recaída es demasiado pequeño para justificar el seguimiento prolongado (10). Por ende, los exámenes habituales de seguimiento en general son innecesarios. A

esta conclusión llegaron los Centros para el Control de Enfermedades del Servicio de Salud Pública de los EUA (11), así como los investigadores que siguieron a pacientes tratados en Escocia (12). Los primeros declararon (11): “Los pacientes tuberculosos que finalizan una quimioterapia correcta deben ser considerados como curados. No tienen necesidad de exámenes radiográficos periódicos de por vida. De hecho, perpetuar el seguimiento de por vida en estos pacientes tratados distrae personal clínico y recursos de tareas cruciales de provisión de servicios para quienes los necesitan”.

Sin embargo, se debe instruir enfáticamente a los ex pacientes para que consulten sin demora si desarrollan síntomas sospechosos de tuberculosis (10). Los médicos clínicos y generalistas que probablemente tengan contacto con pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser informados sobre las posibilidades de recaída y la necesidad de atender sin demora los síntomas respiratorios recurrentes (como tos persistente). Sin embargo, también debe comprenderse que, entre los ex pacientes sintomáticos, la tos es más el producto de un daño pulmonar irreversible, bacteriológicamente inactivo, que de la recurrencia de enfermedad pulmonar activa (13).

Referencias bibliográficas

1. Revised international definitions in tuberculosis control. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 5:213–215.
2. Chan-Yeung M et al. Reactivation of inactive tuberculosis in Northern Canada. *American Review of Respiratory Disease*, 1971, 104:861–865.
3. Steinbrück P et al. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiologically diagnosed. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis*, 1972, 47:144–171.
4. Nakielna EM, Cragg R, Grzybowski S. Lifelong follow-up of inactive tuberculosis: its value and limitations. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, 112:765–772.
5. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. Second East African/British Medical Research Council Study. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 114:471–475.
6. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:40–45.
7. Grzybowski S et al. Reactivations in inactive pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1966, 93:352–361.
8. Stead WW, Jurgens GH. Productivity of prolonged follow-up after chemotherapy for tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:314–320.
9. Krivinka R et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolín, Czechoslovakia. Second report (1965–1972). *Bulletin of the World Health Organization*, 1974, 51:59–69.
10. Comité de Expertos de la OMS en Tuberculosis. *Noveno informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1974 (Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 552).
11. Recommendations for health department supervision of tuberculosis patients. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1974, 23:75–76.

12. Pearce SJ, Horn NW. Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is this really necessary? *Lancet*, 1974, 2:641–643.
13. Cao JP et al. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis in China. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:360–364.

63. ¿Por qué se necesita un sistema de comunicación y registro y cuál se recomienda?

D. Maher¹ y M. Raviglione²

El sistema de comunicación y registro (de pacientes) se emplea para evaluar sistemáticamente el progreso del paciente y el resultado del tratamiento, así como el funcionamiento global del programa y para identificar problemas que deben ser resueltos (1, 2). Es un principio fundamental de la lucha anti-tuberculosa eficaz que el programa es responsable del monitoreo y la comunicación de los resultados de cada paciente que ha iniciado la quimioterapia, sin excepciones: “sin engaños”. Las instituciones especializadas y los propios médicos suelen creer sinceramente que una gran proporción de los pacientes que medican se curan, pero la investigación sistemática revela que solo una minoría —con frecuencia, una pequeña minoría— de los pacientes finaliza en realidad su tratamiento (3).

¿Cuál es el sistema de registro recomendado?

El sistema de registro recomendado consiste en:

- un registro de laboratorio de tuberculosis que incluye datos de todos los pacientes a los que se les realizó una baciloscopía;
- fichas con el tratamiento del paciente que incluyen el detalle de la toma regular de la medicación y de los exámenes baciloscópicos; y
- el registro de tuberculosis, que incluye a *cada* paciente con tuberculosis y monitorea el progreso individual y colectivo hacia la curación (1, 4) (algunos países registran solo a los pacientes tuberculosos que inician el tratamiento).

¹ Funcionario Médico, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

² Coordinador, Unidad de Estrategia y Operaciones en Tuberculosis, Departamento Alto a la Tuberculosis, Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Registro de laboratorio de tuberculosis

El técnico de laboratorio registra los detalles del paciente en el registro de laboratorio de tuberculosis con un número de identificación seriado. Los resultados de las baciloskopias son luego asentados en el establecimiento general de salud donde el paciente está registrado para la quimioterapia. A partir de los registros de los laboratorios de tuberculosis y de los registros clínicos ordinarios, se pueden monitorear muy fácilmente el porcentaje de pacientes ambulatorios (que asisten al centro de salud por cualquier motivo) examinados y el porcentaje de pacientes examinados para diagnóstico cuya baciloscopía resulta positiva.

Ficha clínica del paciente

A cada paciente con diagnóstico de tuberculosis (con baciloscopía positiva, baciloscopía negativa o extrapulmonar) se le extiende una ficha clínica en la que se registran datos epidemiológicos básicos (edad, sexo, etc.), la información clínica (tipo de paciente, categoría del tratamiento, resultado de la baciloscopía, peso, etc.) y la administración de medicamentos. Cada ficha también brinda información sobre la dirección del paciente y el centro terapéutico; esto es útil en caso de que el paciente no concurra según el esquema terapéutico pautado. El trabajador sanitario emplea la ficha clínica del paciente para registrar la quimioterapia administrada y los resultados de las baciloskopias de seguimiento. Durante la etapa de continuación, y al final del tratamiento, se examinan al microscopio las muestras de esputo enviadas por los pacientes, para asegurarse de que sean —y de que permanezcan— negativas; se los declarará entonces curados de tuberculosis. Estos resultados, junto con el seguimiento ponderal del paciente, también se registran en la ficha clínica del paciente.

Registro de tuberculosis

El trabajador sanitario responsable de supervisar cada área administrativa o institución emplea el registro de tuberculosis para monitorear el progreso y el resultado del tratamiento de *todos* los pacientes en ese distrito. Esto brinda al director de salud local o distrital una retroalimentación rápida y continua sobre el funcionamiento del programa en el distrito. Asimismo, se registran la dirección de cada paciente y el centro terapéutico, lo que facilita el rastreo de los pacientes que interrumpen el tratamiento.

¿Qué es el análisis de cohortes?

El análisis de cohortes consiste en la evaluación sistemática y la comunicación de los resultados normalizados de la quimioterapia. Una cohorte de pacientes

tuberculosos consiste en los casos registrados durante cierto período de tiempo, que por lo general es un cuarto de año (es decir, del 1 de enero al 31 de marzo, del 1 de abril al 30 de junio, del 1 de julio al 30 de septiembre, del 1 de octubre al 31 de diciembre). Los pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscopíicamente positiva (los casos contagiosos) constituyen una cohorte separada de los casos con tuberculosis extrapulmonar y los casos con baciloscopía negativa. Para los pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva, los resultados normalizados del tratamiento comunicados son: curación, finalización del tratamiento, fracaso del tratamiento, muerte, interrupción del tratamiento (incumplimiento) y derivación. En la tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa y en la tuberculosis extrapulmonar, la curación no puede ser evaluada sistemáticamente porque los indicadores de resultado dependen de la baciloscopía. Para estos pacientes, por lo tanto, los datos que se anotan en el registro de tuberculosis son: finalización del tratamiento, muerte, interrupción del tratamiento, fracaso y derivación. Los pacientes nuevos y los previamente tratados forman cohortes diferentes.

El análisis de cohortes constituye la herramienta de gestión clave para evaluar la eficacia de las actividades de control de la tuberculosis en cualquier área. Posibilita la identificación de los problemas de modo que el programa pueda instituir la acción apropiada para mejorar el funcionamiento. El informe trimestral sobre la detección de casos identifica rápidamente el diagnóstico de mala calidad, de modo que las prácticas diagnósticas pueden ser mejoradas de inmediato. El informe trimestral sobre conversión del esputo y las tasas de éxito terapéutico trimestral y anual (porcentaje de los pacientes curados más los que finalizan el tratamiento) brindan a cualquier funcionario de nivel medio o superior, indicadores concretos y oportunos sobre los logros o los problemas que necesitan respuesta. Los ejemplos de estos problemas son: tasas de curación bajas, tasas de abandono altas, porcentaje de tuberculosis extrapulmonar o pulmonar con baciloscopía negativa mayor que la prevista y tasa de detección de casos menor que la prevista.

El sistema de registro y comunicación permite el seguimiento individualizado, dirigido, para ayudar a quienes no están realizando progresos satisfactorios y para la rápida evaluación administrativa del desempeño global de cada institución, distrito, región o país. El sistema asegura la responsabilidad sistemática y sus verificaciones propias internas y externas hacen que el informe fraudulento sea difícil de realizar y fácil de detectar. Por ejemplo, el número de laboratorio aparece en el registro de laboratorio de tuberculosis, en la ficha con el tratamiento del paciente y en el registro de tuberculosis. Estos tres registros a menudo se llevan en diferentes unidades de salud, lo que hace que el informe fraudulento sea logísticamente difícil, en especial porque los registros de laboratorio y de tuberculosis pueden contener cientos o incluso miles de registros.

¿Cuál es el sistema de comunicación y monitoreo recomendado?

El monitoreo de los resultados terapéuticos mediante el análisis de cohortes tiene lugar alrededor de tres meses después que todos los pacientes de la cohorte hayan finalizado su curso del tratamiento. El funcionario abocado a la tuberculosis debe realizar análisis de cohortes sobre el resultado del tratamiento trimestralmente y al finalizar cada año. Los informes trimestrales sobre los resultados terapéuticos se elevan al nivel intermedio (por ejemplo, la región). El funcionario de este nivel intermedio verifica que los informes locales sean correctos, completos y coherentes, compila los informes con análisis de cohortes sobre todos los pacientes del área y remite el informe a la unidad central del programa nacional de lucha antituberculosa. El programa nacional compila informes de análisis de cohortes sobre todos los pacientes con tuberculosis registrados en el país. La Organización Mundial de la Salud recoge y publica datos consolidados anualmente y, en algunas regiones, en forma trimestral (5, 6).

Referencias bibliográficas

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
2. *What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/ TB/99.270).
3. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
4. Enarson D et al. *Management of tuberculosis: a guide for low income countries*, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
5. Ravaglione MC et al. Assessment of worldwide tuberculosis control. *Lancet*, 1997, 350: 624–629.
6. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).

64. ¿Cuándo debe hospitalizarse a los pacientes tuberculosos y cuán contagiosos son los que se hallan bajo tratamiento?¹

E.A. Talbot² y C.D. Wells³

Para la mayor parte de los pacientes tuberculosos, el tratamiento exitoso puede administrarse completamente en forma ambulatoria, sin riesgo significativo de transmisión de la tuberculosis en la comunidad. En las situaciones en que esto es posible, es innecesario, e incluso anacrónico, contar con una política de internación hospitalaria sistemática para el tratamiento de la tuberculosis.

Existe un cúmulo homogéneo de datos que indican que el tratamiento ambulatorio es tan eficaz como el intrahospitalario, incluso para pacientes con enfermedad difusa y que viven en ambientes precarios. En el clásico estudio de Madrás (véase “¿Cuáles fueron los hallazgos principales del estudio de Madrás, que comparó el tratamiento hospitalario con el domiciliario?”, página 198), 163 pacientes con tuberculosis pulmonar fueron asignados al azar para la atención domiciliaria o para la atención hospitalaria (1). El tratamiento en el hospital incluyó reposo en cama prolongado, dieta nutritiva, servicios de enfermería y ambientes limpios y bien ventilados, que habían sido promovidos como favorables para la curación de la enfermedad. Después de un año de quimioterapia con isoniazida y ácido *p*-aminosalicílico, el cumplimiento y las respuestas clínica, radiográfica y bacteriológica fueron similares en ambos grupos. Un total de 126 pacientes fueron seguidos

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Directora del área de Investigación sobre Tuberculosis y VIH, Proyecto BOTUSA, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

³ Director Asociado para las Actividades Internacionales, División de Eliminación de la Tuberculosis, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

durante cinco años y no se observaron diferencias en la tasa de recaída entre los medicados en el domicilio y los tratados en el hospital (1).

En concordancia con este y otros estudios controlados, efectuados en áreas tanto desarrolladas como en desarrollo (2-4), se ha hecho creciente hincapié en la atención ambulatoria de la tuberculosis (5). No obstante, la hospitalización de los pacientes tuberculosos continúa siendo una práctica común en algunos entornos (6, 7) y puede incluso estar aumentando (8, 9). Una razón que suele esgrimirse para justificar la internación inicial es la posibilidad de que el paciente sea contagioso, por lo cual se lo debe aislar de su familia y comunidad. Actualmente, es imposible determinar con exactitud cuándo un paciente determinado deja de ser contagioso. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad por microorganismos farmacosensibles se transforman en no contagiosos de varios días a semanas después de iniciada la quimioterapia y, por ende, el riesgo de infección para los contactos se reduce altamente (10). Durante el período de seguimiento de cinco años del estudio de Madrás, se controló a los contactos estrechos de los pacientes tuberculosos para detectar la conversión tuberculínica y el desarrollo de tuberculosis (11). La probabilidad de conversión (a la positividad) no fue mayor entre los contactos tuberculino-negativos de los pacientes medicados en el domicilio que entre los contactos de los tratados en el hospital. Más aún, la tuberculosis no se desarrolló más frecuentemente en los contactos de los tratados en el domicilio (10,5%) que entre los contactos de los medicados en el hospital (11,5%). La mayor parte de los casos de tuberculosis se desarrollaron dentro de los tres primeros meses, lo cual sugiere que la infección se produjo antes de iniciar la quimioterapia (11). Los estudios adicionales respaldan este hallazgo decisivo (12, 13).

Existen pautas nacionales e internacionales que recomiendan la hospitalización para los pacientes tuberculosos que no pueden ser atendidos en forma ambulatoria (10, 14, 15).

Ocasionalmente, se diagnostica tuberculosis en un paciente hospitalizado, hayan sido o no los síntomas de la enfermedad la razón de la internación; en otras palabras, la tuberculosis puede ser un hallazgo fortuito. Las indicaciones para la internación o para la permanencia en el hospital relacionadas con la tuberculosis son similares a las de cualquier otra enfermedad. Entre ellas: cuadros potencialmente mortales como la enfermedad miliar o la localización meníngea, el síndrome disneico agudo del adulto, la coagulación intravascular, la hemoptisis grave y la reacción medicamentosa grave. La contagiosidad no constituye ahora, en sí misma, una indicación para el aislamiento en el hospital, salvo raras excepciones (16). Sin embargo, puede que sea apropiado reenviar al paciente a su domicilio y a su familia, pero circunstancias especiales, como las barracas militares o las instalaciones correccionales atestadas de gente, hacen que el aislamiento (en el hospital o donde fuese conveniente) sea

prudencial hasta que el paciente esté asintomático o presente frotis negativos o con bacilos ácido-alcohol resistentes en descenso (17). Algunos programas recomiendan que, si los pacientes al ser dados de alta van a ser alojados en condiciones de hacinamiento (por ejemplo en refugios, residencias para convalecientes, celdas, penales u hogares grupales) y en otras situaciones especiales, deben permanecer en el hospital hasta que negativicen sus frotis (18).

En algunos casos especiales, la hospitalización o la quimioterapia en una institución pueden ser preferibles al tratamiento ambulatorio. Por ejemplo, existen escasos datos para determinar cuándo los pacientes con tuberculosis resistente a la isoniazida y a la rifampicina (polifarmacorresistente) se transforman en no contagiosos después de iniciar un tratamiento adecuado con fármacos de reserva. En una serie de pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente que respondieron al tratamiento en el Hospital Nacional Judío, el intervalo desde el comienzo de la quimioterapia hasta el primero de una serie de cultivos negativos varió de uno a ocho meses (mediana dos meses) (19). Los contactos de pacientes con tuberculosis contagiosa polifarmacorresistente que se contagian cepas polifarmacorresistentes y que desarrollan enfermedad activa requieren un tratamiento más prolongado y más costoso, presentan menor probabilidad de curación y corren mayor riesgo de muerte (20-22). Como los pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente pueden ser duraderamente contagiosos, la hospitalización puede estar indicada cuando es probable que este tipo de pacientes esté en estrecho contacto con determinadas personas, especialmente niños pequeños y gente inmunodeprimida.

En las instalaciones donde se tratan estos casos deben aplicarse políticas y prácticas adecuadas de lucha antiinfecciosa (véase “¿Qué es la transmisión hospitalaria de la tuberculosis y cómo puede prevenírsela?”, página 316). Si no se ponen en práctica medidas correctas de control antiinfeccioso pueden producirse brotes de tuberculosis polifarmacorresistente en hospitales, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo (23-25). Los brotes comunicados, la mayoría entre pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, produjeron una alta mortalidad.

La Sociedad Estadounidense del Tórax (26) ha expresado: “En síntesis, en esta era de la quimioterapia, la tuberculosis debe ser tratada en cualquier entorno que cumpla del modo más apropiado con las necesidades del paciente y la comunidad. Algunos pueden ser tratados totalmente en el domicilio. Otros pueden necesitar algún período de corta hospitalización en un hospital general seguido de atención ambulatoria. Aún otros pueden requerir un tratamiento prolongado en una institución, principalmente debido a otros problemas médicos y sociales. El hecho de la tuberculosis no debe ser el determinante principal de la atención local, ni tampoco debe constituir una limitación. La continuidad y la finalización de la quimioterapia son las claves de la recuperación dondequiera que se preste la atención.”

Referencias bibliográficas

1. Concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–58.
2. Tyrrell WF. Bed rest in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet*, 1956, 1:821–823.
3. Bell JW. The initiation of chemotherapy in pulmonary tuberculosis in West Africans: hospital and ambulant treatment compared using streptomycyclidine–isonicotinic acid hydrazide. *British Journal of Diseases of the Chest*, 1960, 54:247–254.
4. Isoniazid with thiacetazone (thioacetazone) in the treatment of pulmonary tuberculosis –fourth investigation: the effect of increasing the dose of isoniazid. *Tubercle*, 1966, 47: 315–339.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, (document WHO/CDS/TB/2000.275).
6. Nutini S et al. Hospital admission policy for tuberculosis in pulmonary centres in Italy: a national survey. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:985–991.
7. Taylor A et al. Causes and cost of hospitalization of tuberculosis patients in the United States. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:931–939.
8. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States. IV: Standards of practice in 1988. *American Review of Respiratory Disease*, 1989, 139:1350–1355.
9. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United States. VI: Standards of practice in 1996. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 156:1487–1494.
10. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. *American Review of Respiratory Disease*, 1992, 146:1623–1633.
11. Kamat SR et al. A controlled study of the influence of segregation of tuberculous patients for one year on the attack rate of tuberculosis in a 5-year period in close family contacts in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1966, 34:517–532.
12. Gunnels JJ, Bates JH, Swindoll H. Infectivity of sputum-positive tuberculous patients in chemotherapy. *American Review of Respiratory Disease*, 1974, 109:323–330.
13. Brooks SM, Lassiter NL, Young EC. A pilot study concerning the infection risk of sputum positive tuberculosis patients on chemotherapy. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:799–804.
14. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*, 1998, 53:536–548.
15. Gruppo di Studio AIPO Tuberculosis. *Gestione di diagnosi, terapia e follow up dei casi*. Rass Pat App Resp Suppl, Pacini Editore, 1994:50–52.
16. American Thoracic Society. Non-drug issues related to the treatment of tuberculosis: hospitalization of patients with tuberculosis. *Chest*, 1985, 87:S125–S127.
17. Noble RC. Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy: review of the available data on an unresolved question. *American Journal of Infection Control*, 1981, 9:6–10.
18. Bureau of Tuberculosis Control. *Clinical policies and protocols*, 2nd ed. New York, Department of Health, 1997:82.
19. Goble M et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:527–532.
20. Iseman MD. Drug therapy: treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329:784–791.

21. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
22. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directly observed treatment of tuberculosis – we can't afford not to try. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:576–578.
23. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
24. Wilkinson D et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in Africa documented by restriction fragment length polymorphism. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:318.
25. Ritacco V et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multi-drug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *Journal of Infectious Diseases*, 1997, 176:637–642.
26. American Thoracic Society. Guidelines for long-term institutional care of tuberculosis patients. *American Review of Respiratory Disease*, 1976, 113:253.

65. ¿Qué es la transmisión hospitalaria de la tuberculosis y cómo puede prevenírsela?

P.M. Simone¹

La transmisión intrahospitalaria de la tuberculosis es la diseminación de *Mycobacterium tuberculosis* de un paciente con enfermedad activa a otros pacientes o al personal sanitario en un entorno de atención de la salud. La investigación de grandes brotes de tuberculosis polifarmacorresistente en hospitales de los EUA a finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990 (1–5) halló que la transmisión se producía debido a las demoras en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con tuberculosis activa y a la falta de medidas correctas para el control de infecciones. Además, muchos de los pacientes estaban infectados por el VIH y hubo una mortalidad muy alta. Los infectados por el VIH que están expuestos a *M. tuberculosis* o infectados por este microorganismo pueden progresar rápidamente a la tuberculosis activa. Las demoras diagnósticas y terapéuticas de estos casos secundarios facilitaron la posterior transmisión y contribuyeron a los malos resultados en estos pacientes.

Varios estudios han demostrado un riesgo aumentado de transmisión intrahospitalaria de *M. tuberculosis* a personal sanitario en África, América del Sur y Asia (6–12). Este personal incluye a enfermeras, médicos y estudiantes de medicina, y técnicos de laboratorio. El riesgo fue mayor entre quienes presentaron el contacto más estrecho y de mayor duración con los pacientes tuberculosos. Los estudios sugirieron que el mayor riesgo de transmisión intrahospitalaria surge con los pacientes cuya enfermedad aún no ha sido diagnosticada y tratada.

La transmisión de *M. tuberculosis* puede prevenirse o reducirse mediante la ejecución de ciertas medidas de control de infecciones (13). Existen tres niveles de control:

¹ Jefa, Oficina de Apoyo para la Prevención, Oficina del Director, Centro Nacional para la Prevención del SIDA, las ETS y la Tuberculosis, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA, EUA.

- controles administrativos para ayudar a reducir la exposición de los pacientes y el personal sanitario a *M. tuberculosis*;
- controles ambientales para reducir la concentración de microorganismos en el aire; y
- protección respiratoria personal para ayudar a proteger a los trabajadores en ciertos entornos cuando la concentración de microorganismos no puede ser suficientemente reducida mediante los controles administrativos y ambientales.

Los controles administrativos son, por gran diferencia, los más importantes; los controles ambientales y la protección respiratoria personal serán ineficaces si no existen buenos controles administrativos.

Los controles administrativos deben recibir la más alta prioridad en todo programa de control de la infección tuberculosa. Algunos controles administrativos básicos se deben ejecutar en todos los centros de atención de la salud y se recomiendan controles adicionales para los servicios más grandes, de derivación. El control administrativo más importante en todos los entornos es contar con las políticas y los procedimientos adecuados para facilitar el diagnóstico y el tratamiento tempranos. Se debe sospechar la enfermedad en quienes presentan síntomas de tuberculosis o factores de riesgo para adquirir la infección tuberculosa. Cuando se sospecha tuberculosis, se debe iniciar de inmediato una evaluación diagnóstica y los resultados se deben entregar oportunamente de modo tal que se pueda iniciar la quimioterapia. Asegurar que todos los medicamentos se toman bajo observación directa y que después del alta hospitalaria el tratamiento se continúa y es finalizado, es esencial para evitar la recurrencia de la enfermedad y la subsiguiente reinternación del paciente con tuberculosis contagiosa.

Los controles administrativos adicionales que se recomiendan para todos los entornos son:

- evaluar el riesgo de transmisión en diferentes áreas del centro de salud;
- desarrollar un plan de control de la infección;
- adiestrar al personal sanitario en la tuberculosis y su transmisión, y en la función que les compete en cuanto a la ejecución de las medidas de control de la infección para reducir el riesgo de transmisión;
- instruir a los pacientes sobre la importancia de que cubran sus bocas al toser;
- efectuar la toma de esputos en ambientes bien ventilados;
- dar prioridad a los pacientes con sospecha de tuberculosis en los entornos ambulatorios para reducir la exposición en las salas de espera; y
- reducir la exposición en el laboratorio.

Además, la ejecución de estas intervenciones debe ser evaluada periódicamente.

Para las instalaciones de derivación, se recomiendan medidas adicionales. Una manera eficaz de reducir el riesgo de transmisión en estos establecimientos es promover la atención ambulatoria de los pacientes tuberculosos. Dos medios para hacerlo son el alta precoz y evitar por completo la internación. La hospitalización se puede evitar asegurando la rápida y correcta derivación para la atención ambulatoria. Cuando la hospitalización no puede evitarse, los pacientes con tuberculosis contagiosa deben ser ubicados en una sala o área separadas o, idealmente, en un edificio del centro de salud. Esto puede reducir la transmisión a otros pacientes dentro de los servicios, en especial cuando se los emplea en conjunto con el control administrativo para el diagnóstico y el tratamiento tempranos. En los servicios más grandes, lo óptimo sería contar con dos salas en un edificio separado: una para casos sospechosos y otra para pacientes en tratamiento. El aislamiento verdadero no suele ser factible porque exige costosos controles técnicos. Se deben desarrollar y evaluar políticas y procedimientos para poner en vigor y para suspender el aislamiento (o la separación). También se debe tener en cuenta la obtención de datos sobre la cantidad de personal sanitario en el establecimiento con diagnóstico de tuberculosis y la información sobre los factores de riesgo.

Los controles ambientales son más adecuados para los servicios de derivación. Se los emplea para remover y diluir el aire contaminado con *M. tuberculosis* en las áreas de pacientes tuberculosos. El control ambiental más simple y barato es la ventilación completa mediante la apertura de ventanas. Obviamente, esto no será factible en ciertos climas. La dirección de la corriente de aire puede ser controlada para evitar que el aire contaminado de una sala de tuberculosis alcance otras partes del servicio, pero esto exige medidas más costosas, como ventiladores de ventana o sistemas de ventilación con escape de aire. La irradiación ultravioleta germicida puede limpiar el aire al matar los bacilos de *M. tuberculosis* transportados por vía aérea. Las lámparas se colocan cerca del cielorraso para irradiar el aire en la parte superior del ambiente sin exponer a los pacientes y al personal en el resto de la sala, pero debe haber una buena mezcla de aire en el ambiente para que esto sea eficaz. Un alto grado de humedad puede reducir la eficacia y deben tomarse recaudos para asegurar una instalación inocua (13).

Los respiradores son máscaras especiales hechas de un material que filtra las partículas pequeñas (95% de eficacia de filtrado para partículas de 0,3 μm de diámetro) y calzan bien. La protección respiratoria individual es una prioridad menor que los controles administrativo y ambiental. Sin embargo, en los servicios de derivación, los respiradores pueden emplearse como complemento de los controles administrativo y ambiental en ciertos entornos de alto riesgo, como las salas de aislamiento y los locales donde se realizan broncoscopias, inducción del esputo, espirometrías y autopsias.

Estas precauciones son particularmente importantes donde es común la infección por el VIH. Sin ellas, la tuberculosis puede diseminarse rápidamente

en las salas de SIDA y entornos similares. El personal sanitario infectado por el VIH corre un riesgo especial e, idealmente, no debe ser expuesto a pacientes con tuberculosis contagiosa.

Ejecutar un programa de control de la infección tuberculosa que haga hincapié en los controles administrativos ayudará a reducir la transmisión de *M. tuberculosis* dentro de los establecimientos sanitarios, protegiendo no solo a otros pacientes sino también al personal sanitario que constituye un recurso vital en la lucha antituberculosa.

Referencias bibliográficas

1. Pearson ML et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis: a risk to patients and health care workers. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 117:191–196.
2. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York, 1988–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40: 585–591.
3. Coronado VG et al. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among persons with human immunodeficiency virus infection in an urban hospital: epidemiologic and restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of Infectious Diseases*, 1993, 168:1052–1055.
4. Small PM et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328: 1137–1144.
5. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
6. Aita J et al. Transmisión hospitalaria de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente en Rosario, Argentina. *Medicina*, 1996, 56:48–50.
7. Harries AD et al. Delays in diagnosis and treatment of smear-positive tuberculosis and the incidence of tuberculosis in hospital nurses in Blantyre, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:15–17.
8. Ritacco V et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *American Journal of Infectious Disease*, 1997, 176: 637–642.
9. Wilkinson D et al. Nosocomial transmission of tuberculosis in Africa documented by restriction fragment length polymorphism. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, 91:318.
10. Do AN et al. Increased risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection related to occupational exposures to health care workers in Chiang Rai, Thailand. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:377–381.
11. Muzzy de Souza GR et al. Tuberculin conversion among health care workers in a general hospital of Rio de Janeiro, Brazil. Final results. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157:(3) Abstract A 705.
12. Sidibe K et al. Tuberculin skin test reactivity among health care workers and level of exposure to tuberculosis patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:S103.
13. Granich R et al. Normas para la prevención de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de asistencia sanitaria en condiciones de recursos limitados. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (documento WHO/CDS/TB/99.269).

66. ¿Dónde se disemina habitualmente la tuberculosis y cómo puede reducirse la diseminación?

*H. Rieder*¹

El riesgo de estar expuesto a *Mycobacterium tuberculosis* depende principalmente de tres factores:

- el número de casos capaces de transmitir *M. tuberculosis* en una comunidad (principalmente casos con baciloscopía positiva);
- la duración de la contagiosidad de tales casos; y
- el número y la duración de los encuentros entre una fuente de infección y los individuos susceptibles.

El riesgo de infectarse con *M. tuberculosis*, después de la exposición, depende de otros tres factores:

- el número de gotitas infecciosas producidas por un caso contagioso;
- el volumen de aire en el que están contenidas esas gotitas; y
- el período de tiempo durante el cual un individuo susceptible inhala aire con tales gotitas.

La diseminación de *M. tuberculosis* será por ende más común en las comunidades y grupos de población en los cuales la prevalencia de la tuberculosis contagiosa es alta, donde los casos permanecen infecciosos durante un período prolongado y donde la gente interactúa frecuentemente. La transmisión es más probable que se produzca donde la concentración de bacilos en el aire es alta y la exposición a dicho aire es prolongada. Será máxima donde exista un prolongado contacto directo entre las fuentes de contagio y los individuos susceptibles.

El riesgo de contagio después de la exposición al aire libre difiere del que corresponde a la exposición en ambientes cerrados. Al aire libre, las gotitas

¹ Funcionario Médico, División Tuberculosis, Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar, París, Francia.

infecciosas se dispersan rápidamente en un volumen de aire esencialmente infinito (y los gérmenes son rápidamente destruidos por la luz solar); en ambientes cerrados, las gotitas son atrapadas, sobre todo si la ventilación es mala. Los familiares en contacto con un caso contagioso corren por ende un riesgo mayor que los contactos de la comunidad y, entre los primeros, el mayor riesgo lo corren quienes están en más estrecho contacto (1).

Por lo tanto, es más probable que *M. tuberculosis* se disemine toda vez que se cumplan las condiciones previamente expuestas en prisiones, hospitalares, escuelas, oficinas, aviones, etc. Sin embargo, la cuestión epidemiológica pertinente es qué entornos revisten la mayor importancia para la salud pública. Los contactos del hogar constituyen ciertamente la situación más común: casi siempre cuando surge un caso nuevo, un miembro de la familia habrá estado expuesto y, a menudo, en un ambiente cerrado (la casa, el dormitorio, etc.). En el otro extremo, la infección en un avión (2) será una situación rara porque la probabilidad de un caso nuevo a bordo es muy pequeña, la duración de la exposición es limitada y la ventilación en las aeronaves suele ser buena (3).

Las poblaciones especiales, tales como los trabajadores de la salud, están más frecuentemente expuestas a los casos contagiosos que la población general y, a menudo, están en estrecho y prolongado contacto con casos que aún no han sido identificados, razón por la cual no han comenzado aún la quimioterapia. El personal sanitario corre por ende un alto riesgo de tuberculosis (4). Del mismo modo, muchas prisiones tienen una alta incidencia de tuberculosis. En los países en los cuales una proporción sustancial de la población podría ser sentenciada a prisión, donde el contacto es prolongado, el ambiente es cerrado y el diagnóstico de los casos contagiosos a menudo es tardío, el riesgo de transmisión es alto (5).

Los medios para reducir la diseminación de la tuberculosis se pueden derivar de los principios precedentes. Con la tecnología actual, poco es lo que se puede hacer masivamente en forma directa para prevenir la aparición de nuevos casos contagiosos. La duración de la contagiosidad puede ser acortada, sin embargo, mediante la identificación sin demoras y el tratamiento completo de tales casos a través de una red efectiva de servicios de diagnóstico y tratamiento. Esta es la intervención principal para reducir la diseminación de *M. tuberculosis*. En entornos especiales donde se sabe existe mayor riesgo de diseminación, como las cárceles y los centros de salud, se deben tomar medidas administrativas y técnicas para mejorar la ventilación (y por ende reducir la concentración de las gotitas infecciosas) a costos accesibles.

La intervención clave para reducir la diseminación es la misma, cualquiera que sea el entorno: los casos de tuberculosis se deben identificar tan rápidamente como sea posible cuando se presentan al servicio de atención de la salud con síntomas respiratorios; se los debe poner en tratamiento efectivo;

y se debe asegurar que el tratamiento se efectúe con la frecuencia requerida y la duración adecuada, de modo de alcanzar la curación. Esta estrategia reduce en forma eficiente el riesgo de exposición e infección en la comunidad, y conduce finalmente a una reducción en la aparición de casos nuevos contagiosos.

Referencias bibliográficas

1. Lutong L, Bei Z. Association of prevalence of tuberculin reactions with closeness of contact among household contacts of new smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:275–277.
2. Driver CR et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* associated with air travel. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 272:1031–1035.
3. *Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control*. Geneva, World Health Organization, 1998:1–45 (documento WHO/TB/98.256).
4. Granich R et al. Normas para la prevención de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de asistencia sanitaria en condiciones de recursos limitados. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (documento WHO/CDS/TB/99.269).
5. *Guidelines for the control of tuberculosis in prisons*. Geneva, World Health Organization, 1998:1–87 (documento WHO/TB/98.250).

67. ¿Cuáles son los principios y los requisitos de un estudio clínico controlado?¹

*F. Rehman*²

Los médicos escrupulosos solo tratan a sus pacientes con métodos en los cuales confían. Sin embargo, distintos médicos a menudo tratan la misma enfermedad de modos diferentes. Es natural que, si los pacientes se recuperan, los facultativos lo adjudiquen a su elección del tratamiento. La gran cantidad de métodos terapéuticos considerados prioritarios, elogiados por genuinos defensores y que, a la larga, se desechan, permite ver cuán mudables y subjetivas son estas decisiones. Establecer el valor real de un método de tratamiento determinado puede requerir mucho tiempo. Las sales de oro, por ejemplo, se emplearon para el tratamiento de la tuberculosis por casi 20 años, como recomendaban unos 200 artículos publicados, antes que se reconociera que eran ineficaces, si es que no eran en realidad perjudiciales (1, 2).

En la primera mitad del siglo XX, se emplearon innumerables métodos terapéuticos, dietas y compuestos para tratar la tuberculosis: tuberculina; otros agentes biológicos, como extractos bacterianos, micobacterias atenuadas, antisueros y antitoxinas; sales de oro, aceite de hígado de bacalao, vitamina C, inyecciones de calcio, creosota, dietas sin sal, radioterapia y trasladado de los pacientes a lugares de climas favorables (cálidos y secos, de grandes alturas, marítimos). Todos ellos contaron con sus fervientes defensores (3). Además, se ensayaron un cúmulo de intervenciones terapéuticas: neumotorax, parálisis diafragmática, neumoperitoneo, oleotorax, neumonólisis, plombaje, drenaje cavitario, toracoplastia y, por último, la cirugía resectiva. Lejos de ser completo, el listado expuesto permite recordar la confusión del pasado.

Durante los últimos 50 años se han efectuado esfuerzos concretos para emplear técnicas científicas con el fin de evaluar el tratamiento de la tuberculosis. Un avance importante ha sido el desarrollo de un método de evaluación

¹ Basado en el capítulo escrito por K. Toman de la edición previa.

² Funcionaria de Investigación Superior, Centro para la Investigación de la Tuberculosis, Chennai, India.

conocido como el ensayo o estudio controlado. Se han llevado a cabo muchos estudios controlados que han permitido determinar la eficacia, toxicidad y aplicabilidad de los regímenes terapéuticos actualmente recomendados. Sin embargo, algunos médicos todavía no comprenden ni el valor ni el alcance de este método. También existen algunos autores que se refieren a sus investigaciones como estudios controlados sin respetar los requisitos esenciales. Por lo tanto, vale la pena recordar las características principales del método.

El método

En un estudio controlado se forman dos o más grupos equivalentes. Un grupo —los controles o testigos— no se trata o bien recibe un tratamiento de efecto conocido, mientras que los otros grupos —experimentales— reciben el tratamiento objeto del estudio. (No es ético tener un grupo no tratado frente a una enfermedad si se cuenta con un tratamiento eficaz.)

Actualmente, el grupo control por lo general recibe un sólido régimen estándar, con casi 100% de eficacia y tasas de recaída mínimas. Si no se incluye un régimen terapéutico de control en el estudio, el protocolo debe especificar qué régimen, de eficacia conocida, se empleará como control.

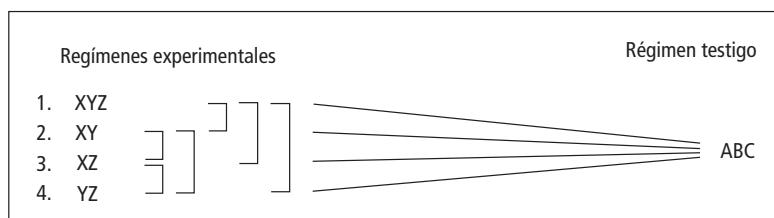
El empleo de ciertos esquemas de estudio conocidos como diseños factoriales permite no solo medir los efectos de los regímenes probados, sino también identificar las contribuciones individuales de cada fármaco siempre que estos no interactúen (4). Véase la figura 21.

Mediante el empleo de tal método se pueden efectuar diez comparaciones diferentes. Cada régimen experimental se puede comparar con el régimen de control. Comparar los regímenes experimentales entre sí posibilita

Figura 21

Ejemplo comparativo de los regímenes terapéuticos en un estudio controlado

Los fármacos nuevos que componen los regímenes experimentales son: X, Y y Z, y el símbolo que representa el régimen testigo o control es ABC. Con diferentes combinaciones de los fármacos X, Y y Z se construyen cuatro regímenes.



estudiar el efecto de contribución individual de cada compuesto o factor, así como sus propias interrelaciones, desde el punto de vista de la respuesta bacteriológica y radiográfica, los efectos adversos, la aparición de farmacoresistencia y la tasa de recaída. Las comparaciones también pueden revelar interacciones sinergistas o antagonistas entre los fármacos o factores en estudio.

Aspectos éticos

Existen críticos que rechazan los estudios controlados con generalizaciones tales como: “Realizar estudios terapéuticos controlados es experimentar con seres humanos y, por lo tanto, no es ético”. Sin embargo, tales afirmaciones no tienen en cuenta el hecho de que prescribir cualquier tratamiento sin datos cuantificados sobre los beneficios y los riesgos que lo respalden, efectivamente, es experimentar con seres humanos. Más aún, es experimentar con un tratamiento cuyos efectos seguirán siendo dudosos. A menos que se sepa que la enfermedad tratada es letal, el sesgo inevitable puede fácilmente generar errores y, en la actualidad, se acepta ampliamente que no es ético para el médico ni inocuo para el paciente emplear un tratamiento nuevo que no haya sido probado en un estudio controlado.

Siempre debe existir una razón importante para realizar un estudio, tal como la necesidad de un tratamiento de mayor eficacia o aceptabilidad, o de reducir la duración del tratamiento, el grado de toxicidad, la tasa de recaída o el costo. Además, debe estar plenamente justificado correr los riesgos. Los posibles riesgos del tratamiento experimental deben ser contrapesados con los riesgos para el paciente y la comunidad si la enfermedad se dejase sin tratamiento o se tratase del modo habitual. A los médicos que participan en el estudio se les debe asegurar, y estar así consignado en el protocolo, que podrán retirar a un paciente del estudio o romper el código toda vez que continuar el tratamiento pueda, en su opinión, provocar un daño considerable. Esto debe asegurarse, incluso si se corre el riesgo de invalidar todo el estudio. Así, administrar un tratamiento nuevo con estricta observancia de los principios que rigen un estudio controlado salvaguarda la ética médica y asegura una investigación científica de alto nivel.

El protocolo de un estudio controlado

Un requisito esencial de un estudio controlado es que se lo planifique y ejecute según un plan y un programa de trabajo meticuloso: el protocolo. Una vez que se ha decidido efectuar un estudio controlado, redactará el protocolo un equipo de expertos que incluye no solo a médicos, sino también a representantes de las otras disciplinas involucradas en el estudio, por ejemplo, un bacteriólogo, un estadístico, una enfermera, un sociólogo, un bioquímico,

un inmunólogo y un administrador. Los objetivos, los métodos, los procedimientos de trabajo y los cronogramas se definen en el protocolo, así como las responsabilidades de todos los involucrados en el estudio. Cada persona involucrada está estrictamente obligada a respetar el protocolo, que debe ser consultado como guía e instructivo durante el estudio. La menor desviación del protocolo debe contar con el consentimiento del centro coordinador, de lo contrario, el estudio completo puede verse seriamente menoscabado o invalidado. De tal modo, un protocolo se debe preparar con cuidado, pericia y responsabilidad. Un estudio no planificado, por ejemplo, uno sin protocolo, no es un estudio controlado y los resultados de un estudio con un protocolo deficiente no son convincentes, si no nulos.

Serie de pruebas preliminares

Antes de que se complete un protocolo, puede ser menester realizar estudios preliminares (prueba piloto) para obtener información rápidamente, por ejemplo, sobre la factibilidad o la eficiencia operativa de ciertos procedimientos, sobre los efectos desconocidos o sobre la aceptabilidad de ciertas prácticas. A veces, es útil efectuar una breve prueba preliminar del protocolo para detectar posibles defectos. Todos los investigadores tienen derecho a solicitar modificaciones antes de participar en el estudio y deben estar convencidos de que el protocolo, por el cual compartirán la responsabilidad y el reconocimiento, responde a sus criterios. La versión final del protocolo debe ser consensuada con todos los participantes autorizados antes de iniciar el estudio.

En el protocolo, por lo general, las instrucciones y las definiciones aparecen con los siguientes encabezados:

1. Objetivo del estudio
2. Tratamiento en estudio (con sus justificativos, aspectos éticos y estudios relacionados)
3. Población del estudio y requisitos para el ingreso
4. Adjudicación a los grupos de tratamiento
5. Pormenores del tratamiento
6. Monitoreo del progreso
7. Registro y comunicación
8. Análisis de los datos, evaluación e interpretación de los resultados

Objetivo del estudio

El problema debe ser claramente definido y ha de indicarse el objetivo del estudio, es decir, qué es lo que debe ser probado o cómo se propone el estudio resolver el problema.

Ejemplo

El problema. Los regímenes terapéuticos de seis meses son demasiado prolongados para que muchos pacientes los completen.

El objetivo. Reducir la duración del tratamiento a cuatro meses. El estudio se propone probar (o no probar) que esto es factible y que los recursos adicionales necesarios son proporcionales a los beneficios. El estudio debe realizarse de modo que se expongan las ventajas de un régimen sobre el otro desde el punto de vista clínico, epidemiológico y económico.

En teoría, es posible investigar muchos problemas en un único estudio, pero es prudente limitarse a solo algunos.

La mayor parte de los estudios controlados en el área de la tuberculosis se diseñan para explorar aspectos clínicos del tratamiento, como la duración, la eficacia o la toxicidad de diferentes dosificaciones de fármacos, o la eficacia, efectos adversos y las tasas de recaída de diferentes combinaciones medicamentosas (véase “¿Qué es la quimioterapia intermitente y cuál es el fundamento científico de la intermitencia?”, página 149). El conocimiento actual del tratamiento de la tuberculosis se basa casi enteramente en estudios controlados. El estudio controlado no solo constituye una herramienta para evaluar los efectos medicamentosos, también se ha empleado con éxito para establecer el valor de ciertas políticas para el tratamiento y la atención general de los pacientes tuberculosos. El ejemplo más conocido es el clásico estudio de Madrás (5) que comparó el tratamiento domiciliario con el hospitalario (véase “¿Cuáles fueron los hallazgos principales del estudio de Madrás, que comparó el tratamiento hospitalario con el domiciliario?”, página 198).

Por lo tanto, los estudios controlados presentan una amplia gama de objetivos.

Tratamientos en estudio

Los fármacos, las dosificaciones y el método de administración empleado en el estudio deben describirse con precisión, de modo que el tratamiento pueda repetirse en otro lugar y verificarse sus resultados. Por lo tanto, el protocolo y el informe deben especificar: el compuesto que se empleará (por ejemplo, estreptomicina = estreptomicina 1 g/0,75 g de base sulfato en polvo, diluidos con agua destilada estéril); la forma farmacéutica (por ejemplo, polvo, gránulos, comprimidos, gránulos con cobertura entérica); la cantidad exacta por dosis y los detalles de la administración (por ejemplo, dosis única o dosis dividida, momento del día, intervalos entre dosis, antes de las comidas o después de ellas, directamente observado o no). El régimen de control, ya se trate de un régimen normalizado o no, debe ser del mismo modo bien descrito. No

deben quedar dudas o ambigüedades respecto de punto importante alguno, porque eso generaría confusión y errores posiblemente perjudiciales.

Se deben discutir y analizar la significación del estudio, los ensayos previos y las consideraciones éticas.

Población del estudio

Los criterios para el ingreso al estudio deben especificarse claramente y deben definir no solo quiénes son idóneos, sino también quiénes se excluirán.

Ejemplo

Idóneos para el ingreso: pacientes de ambos sexos, 15 años de edad y más, con residencia dentro de un radio de 5 km del centro de tratamiento, con esputo positivo para bacilos tuberculosos por baciloscopia y cultivo, y con microorganismos sensibles a la isoniazida y la rifampicina.

No idóneos para el ingreso: pacientes previamente tratados por tuberculosis, peso menor de 40 kg, con diabetes o ictericia, gestantes, o que migran y pueden desplazarse fuera del área dentro de los dos próximos años.

A los fines de la evaluación es útil mantener las características de los pacientes (edad, sexo, gravedad de la enfermedad, etc.) tan uniformes como sea posible en los diferentes grupos de tratamiento.

Un tema relevante es la cantidad de pacientes que se admitirán en el estudio, sobre la base de cálculos respecto del tamaño de la muestra necesaria. Esto dependerá en gran medida de la naturaleza y el objetivo del estudio, del número de grupos de tratamiento, el grado calculado de las diferencias previstas en los resultados y la precisión necesaria para la comparación válida de los resultados. Se debe consultar con un estadístico competente.

Un estudio controlado no necesariamente requiere incorporar un vasto número de pacientes. De hecho, si se pueden formar grupos estrictamente similares, el estadístico puede hallar que grupos de 100 pacientes o menos resultan adecuados. Los números grandes por se a menudo son peores que inútiles si los grupos no son equivalentes y pueden crear una confianza infundada en resultados potencialmente inválidos.

Sin embargo, si se necesitan grandes cantidades de pacientes, con lo cual el período de incorporación resulta muy prolongado, o si las cantidades exceden las manejables por un centro de tratamiento, el estudio debe ser descentralizado. Una de las ventajas de los estudios controlados es que pueden ejecutarse simultáneamente en una serie de centros en uno o más países o, incluso, continentes. De este modo, el período de incorporación puede acortarse

sustancialmente y todos los pacientes, aunque se traten en diferentes lugares, pueden ser manejados de modo uniforme según el protocolo.

Adjudicación a los grupos de tratamiento

La adjudicación de los pacientes a los diferentes grupos de tratamiento es crítica para la correcta conducción de un estudio controlado, a fin de asegurar la comparabilidad estadística de los grupos. Por ende, los grupos deben ser semejantes en todo menos en el tratamiento: solo así pueden medirse las diferencias entre los resultados e identificarse los efectos atribuibles a los diferentes tratamientos.

La adjudicación debe ser estrictamente aleatorizada. Los procedimientos de aleatorización correctos —diseñados por estadísticos competentes, consignados en el protocolo y seguidos al pie de la letra— asegurarán que las diferencias entre los grupos en cuanto a los resultados obtenidos se deberán solo, o probablemente, a diferencias en los regímenes estudiados y no a diferencias (variaciones) en los grupos de pacientes. Si la aleatorización es deficiente, todo el estudio puede resultar nulo y sin valor.

Algunos procedimientos de aleatorización todavía en uso dejan mucho que desear. Por ejemplo, la aleatorización por alternancia —adjudicación de cada segundo o tercer paciente idóneo para un régimen particular, o la adjudicación según el año de nacimiento (par o impar)— no es satisfactoria. El tratamiento adjudicado puede ser fácilmente identificado y el investigador o evaluador incurrirá, consciente o inconscientemente, en un error sistemático. Más aún, la adjudicación por alternancia invita a la manipulación. Por ejemplo, si se adjudican de golpe varios pacientes al estudio, el orden del ingreso puede arreglarse de modo que algunos de ellos sean adjudicados al tratamiento que la persona a cargo considera preferible.

En muchos estudios se emplea el denominado método del sobre: el investigador recibe una cantidad de sobres sellados, numerados en orden, con una indicación en su interior del tratamiento que debe recibir el paciente que ingresa al estudio. Al ingreso, se debe asignar a cada paciente un número de orden *antes* de que se abra el sobre correspondiente; de lo contrario, si varios pacientes son adjudicados al mismo tiempo, pueden abrirse los sobres primero y los tratamientos podrían asignarse entonces según el prejuicio del investigador. Si se lo ejecuta de modo correcto, el método del sobre opera satisfactoriamente. El código es información confidencial y solo puede ser roto en caso de emergencia y por motivos de evaluación.

Un método de aleatorización satisfactorio que se emplea con frecuencia incluye una lista secreta con los números de orden, a la que pueden acceder solo personas neutrales (por lo general un estadístico) o sin intereses personales en el estudio. Cada número de orden de la lista corresponde a un

determinado tratamiento y el orden secuencial de los tratamientos se dispone según una tabla de números de muestreo al azar. Cuando los investigadores incorporan un paciente al estudio, comunican los datos del paciente a la parte neutral y son informados entonces sobre el tratamiento (o del tratamiento codificado en los estudios con doble enmascaramiento) que debe administrarse. Tal proceder evita la parcialidad casi por completo.

En síntesis, la aleatorización es esencial para evitar el sesgo en la selección y para lograr grupos equiparables en cuanto a la positividad baciloscópica, la extensión de la enfermedad, la edad, el sexo, etc. La adjudicación aleatoria correcta a los grupos de tratamiento asegura que cada persona incorporada al estudio tenga idéntica posibilidad de ser adjudicada a cualquiera de los grupos de tratamiento. De este modo, lo semejante puede compararse con lo semejante.

Idealmente, los estudios presentan doble enmascaramiento, lo que significa que ni el paciente ni el investigador conocen el tratamiento que recibe el primero. Esto no es práctico, por ejemplo, con los estudios que comparan el tratamiento diario con el intermitente. Sin embargo, podría emplearse en un estudio sobre un suplemento vitamínico (por ejemplo, piridoxina) para ser administrado además del tratamiento estándar. En este caso, se daría un placebo que físicamente es indistinguible del fármaco que se prescribirá; ni los pacientes ni los investigadores conocen quién está recibiendo el fármaco y quién el placebo.

Pormenores del tratamiento

Una vez que se han realizado, como indica el protocolo, los exámenes previos al tratamiento exigidos y que se han completado los formularios necesarios, se comienza y administra el tratamiento exactamente como indica el protocolo. Si un paciente tiene que cambiar, interrumpir o suspender el tratamiento, esto debe hacerse, siempre que sea posible, con el consentimiento del centro coordinador. Los protocolos completos incluyen los criterios y los procedimientos para abordar la mayor parte de esas situaciones. El centro también decide si tales pacientes deben excluirse o permanecer en el estudio para el seguimiento y la evaluación. Cada exclusión por cualquier razón, como “haber perdido de vista al paciente” y la negativa al tratamiento o a efectuar exámenes importantes, debe ser cuidadosamente considerada, ya que los resultados del estudio pueden estar sustancialmente sesgados debido a exclusiones en la evaluación.

Monitoreo del progreso

Una sección especial del protocolo debe estar dedicada a las diferentes medidas de monitoreo y al momento de su aplicación. Todos los exámenes habituales,

así como los estudios especiales solicitados solo en determinadas situaciones (por ejemplo, si se producen efectos adversos), deben describirse en forma detallada. Se debe garantizar la uniformidad de todos los procedimientos de monitoreo. Puede ser útil que los exámenes que requieren la precisión y la destreza de un especialista se realicen en un laboratorio central (de referencia).

Registro y comunicación

La importancia que reviste el diseño de los formularios de registro y de un sistema eficiente para distribuir la información es muy a menudo subestimada. Un formulario (de registro o informe) debe ser tan autoexplicativo como sea posible; no debe necesitar instrucciones extensas. Debe plantear solo preguntas que requieran respuestas precisas, preferentemente del tipo “Sí/No”.

Antes de que un formulario se dé por concluido, puede ser necesario probar si el equipo involucrado lo halla completo y de fácil comprensión. A veces, es recomendable incluir preguntas capciosas para verificar la corrección de ciertos datos registrados. Sin embargo, solo debe emplearse un registro para la recolección de información pertinente para la puesta en marcha y la evaluación del estudio.

Sin duda, los estudios sobre tuberculosis que implican períodos prolongados de observación requieren la recolección y el procesamiento de una enorme cantidad de datos, que obligan a contar con procedimientos de oficina y administrativos bien organizados.

Se ha de ejercer una verificación permanente sobre la integridad y la precisión de los datos y los informes, y se deben enviar prontamente recordatorios a los centros informantes, si fuese necesario. Los estudios multicéntricos a gran escala requerirán el procesamiento computarizado de los datos. Dos personas diferentes ingresarán todos los datos por duplicado, los dos grupos de datos deben investigarse y todas las discrepancias deben corregirse.

Análisis de los datos y evaluación

Antes de cada análisis, provisional o definitivo, los datos deben volver a verificarse en cuanto a su integridad y corrección. Por ejemplo, un análisis provisional puede incluir la tabulación periódica de los resultados bacteriológicos y los efectos adversos según el régimen, la duración del tratamiento y la regularidad de la toma del medicamento. Esto brinda información actualizada sobre las virtudes de los regímenes experimentales y, en ocasiones, advertencias precoces sobre los riesgos involucrados. Si periódicamente se repiten los análisis provisionales, el análisis definitivo por lo general puede efectuarse poco después de la incorporación de los datos finales, con lo que se acelera la terminación del informe final.

El análisis, la tabulación y la interpretación de los resultados deben realizarse siempre en estrecha colaboración con el estadístico. Por lo común, no existe desacuerdo respecto de los factores que han de analizarse para establecer la eficacia de los fármacos o los regímenes. No obstante, la clasificación, y por ende la evaluación, de la respuesta al tratamiento desde el punto de vista bacteriológico, radiográfico y clínico puede variar fácilmente de un centro a otro, a menos que en el protocolo se hayan establecido criterios claros y se los aplique estrictamente. Por lo tanto, la definición de términos como "inactiva", "respuesta favorable", "cierre cavitario", "mejoría", "fracaso", "dudoso", "interrupción del tratamiento" y "recaída" debe ser de fácil comprensión.

Si se requiere evaluación radiográfica (si bien de importancia menor) y se debe comparar la extensión de la afectación pulmonar (tamaño y cantidad de cavidades) en diferentes momentos, el lector debe emplear una nomenclatura uniforme. Dado que la interpretación de los hallazgos radiográficos se halla inevitablemente influida por el error de lectura individual, si es posible, la evaluación de las placas de tórax debe llevarla a cabo un panel de lectores independientes. Sin embargo, es difícil organizar lecturas múltiples en estudios a gran escala. Por lo tanto, todas las placas son generalmente leídas por un solo lector sin otros vínculos con el estudio. Tal solución es por lo general satisfactoria puesto que el objetivo principal es comparar el estado radiográfico inicial y posterior. En cualquier caso, la evaluación radiográfica debe llevarse a cabo sin tener conocimiento de las características del paciente o del tratamiento que ha recibido. Siempre que sea posible, también deben evaluarse con enmascaramiento los hallazgos bacteriológicos y de otro tipo.

El análisis de los fracasos, las recaídas y los decesos producidos durante todo el período de observación es tan importante como el estudio de la eficacia y el éxito. Además, todos los pacientes cuyo tratamiento ha sido modificado debido a consecuencias adversas o por interrupciones mayores, incluso cuando estas parezcan no haber estado enteramente relacionadas con el tratamiento, deben estudiarse en detalle, independientemente de los resultados. La interrupción prematura del tratamiento o el abandono por el propio paciente debido a toxicidad medicamentosa pueden ser un punto débil del tratamiento. A menudo, una relativamente alta frecuencia de pacientes perdidos para el seguimiento, o la irregularidad en la toma de un régimen particular, pueden indicar un problema de aceptabilidad que requiere una investigación especial.

Presentación del informe sobre el estudio

Al comunicar los resultados de un estudio, es importante proporcionar un panorama general sobre su diseño y desarrollo. El informe debe por lo tanto

incluir lo fundamental del protocolo, particularmente, los criterios de incorporación, los regímenes estudiados, los métodos de aleatorización, los por-menos de la atención de los pacientes y los métodos de evaluación de la respuesta al tratamiento. Se deben especificar el número total de pacientes incorporados al estudio y adjudicados a los diferentes grupos de tratamiento y las razones para la exclusión del análisis principal. Todas las medidas tomadas para eliminar el sesgo deben describirse de modo que el lector pueda juzgar la validez de las decisiones individuales.

Para mostrar la comparabilidad de los diferentes grupos de tratamiento, el informe debe incluir los datos tabulados sobre el estado inicial (tales como edad, sexo, peso, estado bacteriológico, sensibilidad a fármacos, extensión radiográfica de la enfermedad y cavidades) de los pacientes asignados a los diferentes tratamientos.

En la evaluación de los resultados terapéuticos, es menester prestar atención al análisis de las variables distintas del tratamiento que podrían haber influido en la respuesta o la tasa de recaída. Los autores deben dar buenas razones para asignar ciertos efectos a los regímenes aplicados y otros meramente a la variación fortuita.

El informe debe presentarse de tal modo que los lectores puedan comprender lo que ha sido hecho y cómo, para así evaluar los méritos del estudio. Los lectores deben ser capaces de extraer sus propias conclusiones sobre la base de hechos y hallazgos científicamente establecidos. Esa es la razón por la cual los resultados de los estudios controlados bien realizados son tan convincentes y el motivo por el cual se los suele aceptar tan amplia y rápidamente.

Conclusiones

El método del estudio controlado no ha logrado aprobación universal. A menudo se argumenta que no es válido generalizar los resultados porque los grupos estudiados son demasiado pequeños, porque la gente no es igual y las diferencias individuales pueden ser tan grandes que la generalización resulta engañosa, o porque la respuesta de cada individuo a un fármaco es variable y, por lo tanto, impredecible.

Es real que la edad, el sexo, el metabolismo y los factores genéticos e inmunológicos, las condiciones de vida, el estrés físico y mental, y un cúmulo de otros factores externos que determinan el curso y el desenlace de una enfermedad pueden diferir de un individuo a otro. Sobre esa base, los detractores del estudio controlado concluyen que no compara los semejantes entre sí y que una comparación de este tipo es inválida. No obstante, esta conclusión hace caso omiso de los propios fundamentos del método.

La bioestadística enseña (6) que la variabilidad es una característica esencial de la materia viva y, como tal, es natural o normal. Sin embargo, esta

variabilidad se encuentra dentro de una cierta gama que puede ser definida por técnicas estadísticas. Por ejemplo, cuando se realizan una serie de observaciones sobre una variable determinada en un grupo aleatorizado (muestra), puede hallarse que los valores obtenidos se agrupan con una frecuencia creciente en torno a un determinado valor. Las características de esta distribución pueden expresarse en términos mensurables, lo que permite efectuar comparaciones entre una serie de observaciones y otra. La información así obtenida es completamente válida para las muestras estudiadas. En los estudios controlados, los resultados obtenidos son resultados de grupo, es decir, válidos para el grupo como un todo. Es imposible predecir precisamente a partir de esos resultados cómo responderá un individuo en particular a un tratamiento previamente probado en un grupo determinado, pero la respuesta de un grupo similar al grupo del estudio puede ser establecida con razonable certeza. Solo el método del estudio controlado puede neutralizar los efectos de las diferencias individuales entre los seres humanos en sus dolencias y respuestas al tratamiento. Por tanto, estas diferencias no invalidan el método sino que lo justifican.

Por otra parte, se sabe que los juicios basados en las impresiones personales a menudo pueden ser engañosos. La experiencia clínica basada en las impresiones personales puede ser, indudablemente, valiosa, pero una evaluación —de un régimen terapéutico, por ejemplo—, sobre la mera base de las impresiones intuitivas no puede aceptarse sin reservas o escepticismo.

Muchos médicos se guían en su tarea diaria por sus propias impresiones clínicas previas o por las doctrinas de escuelas basadas sobre las impresiones de otros. Tales doctrinas, en particular cuando son perpetuadas en libros de texto y citadas reiteradamente por docentes reputados, pueden transformarse con facilidad en frases hechas en la mente de ciertas personas, como si se tratara de realidades demostradas. Las formas tradicionales de enseñanza y aprendizaje han significado que juicios y afirmaciones solo basados en criterios de autoridad se respeten y adopten sin criticismo. A menudo los profesionales los aceptan sin tomar en cuenta que estén respaldados por fundamentos científicos.

El tratamiento del enfermo debe basarse en el mejor conocimiento científico existente. Las cinco décadas pasadas han demostrado claramente que el estudio controlado es con mucho la forma más rápida de obtener información confiable y concluyente sobre la eficacia y los riesgos de un tratamiento nuevo. El espectacular progreso realizado en el tratamiento de la tuberculosis se ha debido, en gran medida, al hecho de que los regímenes actualmente en uso han sido primero probados mediante estudios clínicos controlados. Estos estudios han echado las bases para la normalización, y por ende la aplicación universal, del tratamiento de la tuberculosis.

Referencias bibliográficas

1. Amberson JB et al. A clinical trial of sanocrysine in pulmonary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 1931, 24:401–435.
2. Martini P, Resendahl A. Bilanz der Goldtherapie bei der Lungentuberkulose; Sanocrysine [Resultados de la Terapia del Oro en la tuberculosis pulmonar; sanocrisina]. *Zeitschrift für Tuberkulose*, 1940, 84:330–340.
3. Pinne M, ed. *Pulmonary tuberculosis in the adult. Its fundamental aspects*. Springfield, IL, Thomas, 1945.
4. Fox W. The scope of the controlled clinical trial, illustrated by studies of pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 1971, 45:559–572.
5. A concurrent comparison of home and sanatorium treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bulletin of the World Health Organization*, 1959, 21:51–144.
6. Hill AB. *Principles of medical statistics*, 8th ed. London, The Lancet Ltd, 1967:12.

68. ¿Qué es la epidemiología molecular y qué papel desempeña en el control de la tuberculosis?

K. DeRiemer¹ y P.M. Small²

La epidemiología molecular combina métodos moleculares de laboratorio para identificar cepas individuales de bacterias con métodos de campo epidemiológicos convencionales de modo de investigar los determinantes y la distribución de la enfermedad (1). La huella genética de ADN de *Mycobacterium tuberculosis*, mediante técnicas como el análisis del polimorfismo de restricción de longitud de fragmentos (RFLP, por su sigla en inglés), permite a los investigadores establecer la relación genética de las cepas clínicas aisladas. Los pacientes infectados con cepas idénticas pueden haberse contagiado entre sí o de una fuente común. En el contexto de los datos epidemiológicos es posible aportar indicios sobre la transmisión entre personas con tuberculosis activa.

Existen limitaciones para esta tecnología. Todavía no es posible rastrear la transmisión entre personas cuando no se cuenta con un cultivo de *M. tuberculosis* de cada individuo. El análisis de la huella genética de ADN exige un alto grado de control de calidad sostenido, coherencia y pericia en las técnicas de laboratorio. Más importante aún, se deben explicitar y ejecutar correctamente las hipótesis que se someterán a prueba, el diseño de estudio más adecuado para probar las hipótesis y los esquemas de muestreo. Por ejemplo, si no se cuenta con información epidemiológica complementaria, solo se obtiene información limitada de los análisis de huella genética de ADN de una serie de especímenes de un caso.

¹ Becaria, División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Geográfica, Centro Médico de la Universidad de Stanford, Stanford, CA, EUA.

² Profesor Asociado, División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Geográfica, Centro Médico de la Universidad de Stanford, Stanford, CA, EUA.

¿Qué papel desempeña la epidemiología molecular en el control de la tuberculosis?

Las técnicas de la epidemiología molecular se utilizaron inicialmente en investigaciones de brotes de tuberculosis para confirmar los vínculos epidemiológicos sospechados y demostrar la eficacia de las medidas de control. En una investigación de un brote de tuberculosis realizada en un servicio para personas infectadas por el VIH, el análisis de la huella genética de ADN de cepas de diferentes pacientes complementó la información proveniente de las entrevistas de los pacientes y de una curva de brote, y permitió identificar inobjetablemente el caso fuente de la infección y la cadena de transmisión. Lo que es más importante, el análisis molecular ha respaldado que se recomiendan intervenciones de salud pública con impacto específico —y ha posibilitado su monitoreo objetivo—, tales como el tamizaje y la detección temprana de casos, su aislamiento de otros contactos susceptibles y la aplicación de tratamiento preventivo de los contactos infectados. La vigilancia continua en la institución, una vez identificado el brote inicial y ejecutadas las medidas de control, demostró que la cadena de transmisión había sido interrumpida (2).

Las investigaciones de brotes de tuberculosis en años recientes han empleado las técnicas de la huella genética de ADN para demostrar nuevos sitios y rutas para la transmisión de la tuberculosis. Las técnicas de la epidemiología molecular han demostrado una significativa transmisión de la enfermedad en entornos tales como bares comerciales (3), bares clandestinos (4), fumaderos de crack (5), cárceles (6–9), refugios y otros sitios utilizados por los sin techo de las ciudades (10, 11). La huella genética de ADN también puede excluir rápidamente la posibilidad de un brote, con lo cual se evitan costosas investigaciones epidemiológicas que insumen tiempo e intervenciones inadecuadas. La importancia de tratar cada caso contagioso de tuberculosis, incluso a los pacientes incumplidores, “difíciles”, y de poner en marcha prácticas de rastreo eficaz de contactos fue demostrada por las miniepidemias y los casos nuevos vinculados a los casos índice detectados muchos años antes (12). Estas técnicas también han sido empleadas para demostrar la transmisión de la tuberculosis en entornos de atención de la salud, tales como la transmisión entre pacientes, la transmisión del paciente al personal sanitario y viceversa (13, 14). También se ha documentado la transmisión de la tuberculosis por equipos incorrectamente esterilizados, como los broncoscopios (15, 16). El valor de esta información es que señala las intervenciones institucionales y de salud pública específicas que pueden ejecutarse para reducir o frenar la transmisión de la tuberculosis. Las intervenciones eficaces pueden reducir las tasas tanto de la transmisión cuanto de la incidencia.

Los estudios epidemiológicos moleculares de población son difíciles, laboriosos y costosos. No obstante, brindan información que no puede obtenerse de otro modo y agregan conocimientos novedosos sobre la dinámica de la transmisión de la tuberculosis en una comunidad. Por ejemplo, un estudio poblacional de siete años sobre tuberculosis realizado en San Francisco, EUA, mostró que una disminución en las tasas de transmisión de tuberculosis fue parcialmente atribuible a las intervenciones de salud pública específicas que reducen la transmisión, como quedó demostrado por el reducido índice de agrupamiento, o de cepas compartidas, entre la población nacida en los EUA (17). Los casos de tuberculosis en personas nacidas en el extranjero explican más de 65% de los casos comunicados en San Francisco, pero este estudio demuestra que existe una transmisión limitada desde las personas nacidas en el exterior hacia las oriundas de los EUA y que la mayor parte de la transmisión en la ciudad se produce en personas nacidas en los EUA con factores de riesgo tales como infección por el VIH, abuso de sustancias y carencia de hogar (18). Un estudio poblacional de cinco años, sobre epidemiología molecular, realizado en el sur de México mostró que las tasas de incidencia, el grado de la transmisión reciente según el índice de agrupamiento y los niveles de farmacorresistencia inicial declinaron en un área de alta prevalencia cuando se instrumentó el DOTS (observaciones inéditas, García-García M., Instituto Nacional de Salud Pública, México).

Las técnicas de la epidemiología molecular pueden ser muy útiles para aclarar la contaminación cruzada de laboratorio (19), que puede explicar de 1% a 4% de los cultivos positivos incluso en laboratorios que por lo demás funcionan correctamente. Además, estas técnicas han revelado reinfección endógena (20, 21) e infección simultánea con más de una cepa de *M. tuberculosis* (22), fenómenos que se suponía ocurrían pero que solo se pudieron demostrar cuando se contó con el análisis de la huella genética de ADN de las cepas clínicas de *M. tuberculosis*. Actualmente, varios centros de investigación intentan determinar la cantidad y el papel de la reinfección en países con una prevalencia de tuberculosis alta. La posible repercusión de las intervenciones de salud pública se definirá por el porcentaje de tuberculosis que surge de la infección reciente y la reinfección; esto puede ser establecido mediante la epidemiología molecular.

Las técnicas de la epidemiología molecular también han demostrado que la transmisión por casos de tuberculosis con baciloscopía negativa existe y puede explicar nada menos que un quinto de la transmisión en curso en una comunidad con prevalencia baja (23). En conjunto con las técnicas convencionales, como la intradermorreacción tuberculínica, la epidemiología molecular ha señalado las cepas patógenas y supercontagiosas de tuberculosis (24).

¿Cómo se empleará la epidemiología molecular en el futuro?

Es probable que las técnicas moleculares de genotipos, como el análisis RFLP, se sigan empleando para investigar la contaminación cruzada de laboratorio y los brotes surgidos de un foco sospechoso, y para diferenciar las recaídas de la reinfección endógena (25). Sin embargo, si los análisis preliminares de epidemiología molecular confirman que existen diferencias específicas de cepa en la tuberculosis, es posible que estas diferencias puedan ser explotadas para mejorar las medidas de control y prevención de la tuberculosis, y el papel de la epidemiología molecular en la lucha antituberculosa se tornará aún más importante. Por ejemplo, las técnicas de la epidemiología molecular pueden utilizarse para identificar las diferencias específicas de cepa en el grado de infecciosidad y patogenicidad de *M. tuberculosis*. El análisis genómico comparativo de *M. tuberculosis* puede identificar los determinantes genéticos de la virulencia bacteriana, la aerosolización, la contagiosidad, la patogenicidad, la farmacorresistencia y otros pasos en la patogenia de la tuberculosis. La epidemiología molecular y la genómica funcional pueden contribuir para establecer los enfoques que conduzcan a nuevas técnicas diagnósticas, fármacos y, finalmente, una vacuna.

Referencias bibliográficas

1. Thompson RCA, ed. *Molecular epidemiology of infectious diseases*. New York, Oxford University Press, 2000.
2. Daley CL et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *New England Journal of Medicine*, 1992, 326:231-235.
3. Kline SE, Hedemark LL, Davies SF. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:222-227.
4. García-García M et al. The role of core groups in transmitting *Mycobacterium tuberculosis* in a high prevalence community in Southern Mexico. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:12-17.
5. Leonhardt KK et al. A cluster of tuberculosis among crack house contacts in San Mateo County, California. *American Journal of Public Health*, 1994, 84:1834-1836.
6. March F et al. Predictors of tuberculosis transmission in prisons: an analysis using conventional and molecular methods. *AIDS*, 2000, 14:525-535.
7. Chaves F et al. A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:719-725.
8. Ferreira MM et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in São Paulo, Brazil: a prospective cohort study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*, 1996, 13:177-183.
9. Valway SE et al. Outbreak of multi-drug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 140:113-122.
10. Barnes PF et al. Transmission of tuberculosis among the urban homeless. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 275:305-307.

11. Gutiérrez MC et al. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis* and risk factors for tuberculosis transmission in Paris, France, and surrounding area. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998, 36:486–492.
12. Chin DP et al. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2968–2974.
13. Frieden TR et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 1996, 276:1229–1235.
14. Ikeda RN et al. Nosocomial tuberculosis: an outbreak of a strain resistant to seven drugs. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1995, 16:152–159.
15. Michele TM et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* by a fiber optic bronchoscope. Identification by DNA fingerprinting. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1093–1095.
16. Agerton T et al. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain WI) of *Mycobacterium tuberculosis*. Community outbreak and nosocomial transmission via a contaminated bronchoscope. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 278:1073–1077.
17. Jasmer RM et al. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:971–978.
18. Chin DP et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.-born and foreign-born persons. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158:1797–1803.
19. Burman WJ et al. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 155:321–326.
20. van Rie A et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341:1174–1179.
21. Small PM et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:1137–1144.
22. Yeh RW, Hopewell PC, Daley CL. Simultaneous infection with two strains of *Mycobacterium tuberculosis* identified by restriction fragment length polymorphism analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:537–539.
23. Behr MA et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet*, 1999, 353:444–449.
24. Valway SE et al. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:633–639.
25. Behr MA, Small PM. Molecular fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*: how can it help the clinician? *Clinical Infectious Diseases*, 1997, 25:806–810.

69. ¿Puede controlarse la tuberculosis?¹

*T. Frieden*²

En algunos lugares existe la firme creencia de que la tuberculosis, como el clima, se puede describir pero no controlar. La tuberculosis declina cuando las condiciones socioeconómicas mejoran (1, 2). Este factor ha llevado a muchos observadores a concluir, erróneamente, que la tuberculosis puede ser controlada *solo* si las condiciones de vida mejoran. Sin embargo, se ha pronosticado sobre bases teóricas (3), y ahora ha sido convincentemente demostrado en la práctica, que la tuberculosis puede ser controlada en casi cualquier situación socioeconómica (4-6).

Seguidamente se comentan cinco aspectos sobre el control de la enfermedad —la carga de la enfermedad, la mortalidad, la prevalencia de la enfermedad, la tasa de infección y la incidencia de la enfermedad— en orden decreciente de posibilidades de control.

Carga de la enfermedad

La carga de la enfermedad tuberculosa —incluidas la dolencia, la discapacidad y los costos directos e indirectos de la dolencia— puede reducirse rápidamente mediante el diagnóstico oportuno y el tratamiento eficaz. Además de la rápida declinación de la mortalidad que se considera luego, la duración de la enfermedad es reducida drásticamente por la quimioterapia eficaz. Si no se tratan, los pacientes siguen padeciendo la tuberculosis durante un período, en promedio, de por lo menos dos años. Un programa eficaz detecta a la mayor parte de los pacientes dentro del mes de iniciados los síntomas significativos y la aplicación del tratamiento acortado bajo observación directa, por lo general, restablece la función completa dentro de uno o dos meses. La duración de la enfermedad puede ser por lo tanto reducida de un

¹ Adaptado y publicado con autorización de *International Journal of Epidemiology*, 2002, 31: 894-899.

² Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

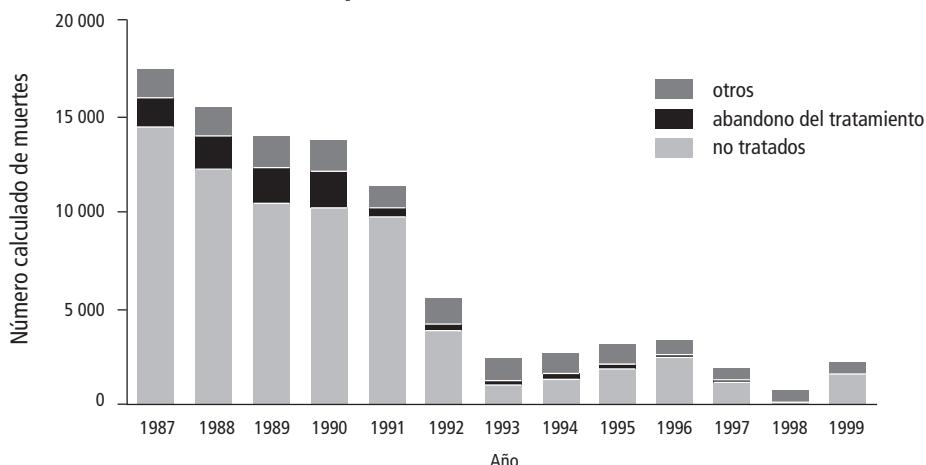
promedio de 24 meses o más a cerca de 2,5 meses: una reducción de 90%. Si se cumple el objetivo mundial de la detección de casos (véase “¿Cuáles son los objetivos mundiales para el control de la tuberculosis y en qué se ha basado su definición?”, página 272), esto resultaría en una reducción global de la morbilidad por tuberculosis en la comunidad de alrededor de dos tercios, incluso sin tomar en cuenta la declinación en la incidencia considerada más adelante.

Mortalidad

El tratamiento de la tuberculosis bajo observación directa reduce rápidamente la mortalidad. Esto se observó incluso en los primeros tiempos del tratamiento antituberculoso: el tratamiento con un solo fármaco producía reducciones espectaculares de la mortalidad, si bien transitorias. Los tratamientos actuales, administrados en condiciones adecuadas de atención, son casi 100% curativos para pacientes con microorganismos farmacosensibles; la reducción de la mortalidad es espectacular y sostenida. Si no se tratan, 50%–80% de los pacientes con tuberculosis con baciloscopía positiva morirán a causa de su enfermedad (7). En un programa antituberculoso ejecutado en forma deficiente, mueren no menos de 30% de los pacientes tuberculosos con baciloscopía positiva (8). Por el contrario, las tasas de mortalidad en los programas DOTS en todo el mundo son por lo general menores de 5%: se comunicó que de 725 275 pacientes nuevos con baciloscopía positiva tratados en los programas DOTS en 1998, solo 3,8% habían muerto (9).

En países donde existen datos iniciales, es posible realizar un cálculo razonable sobre la reducción de la mortalidad lograda merced a la ejecución del DOTS. Perú ha sido capaz de poner en marcha un programa DOTS sumamente eficaz (5), con una reducción llamativa de 80% en la mortalidad precisamente dentro de los tres años (figura 22). Esto se logró por reducción de la tasa de letalidad entre los pacientes tratados merced al diagnóstico rápido y al tratamiento eficaz bajo observación directa, y porque la proporción de pacientes tratados es mayor. En la India, la mortalidad entre los pacientes con baciloscopía positiva en el programa anterior fue de 20% a 30%, respecto de 4% en el programa DOTS: una reducción de unas siete veces (8). Si se tienen en cuenta los casos con baciloscopía positiva y los casos con baciloscopía negativa, el DOTS reduce la tasa de letalidad en un 18%, incluso si no se toman en cuenta ni el índice de detección aumentado ni los casos secundarios y su mortalidad. A comienzos del año 2002, en el programa DOTS de la India se habían tratado más de 2 millones de pacientes, habiéndose salvado por ende más de 350 000 vidas. En China, la cobertura nacional con el DOTS prevendría más de 50 000 muertes por año (10).

Figura 22

Reducción de la mortalidad por tuberculosis en el Perú, 1990-1999^a

^a Fuente: referencia 5.

Prevalencia de la enfermedad

La prevalencia de la enfermedad también puede reducirse rápidamente. En un programa de control de la tuberculosis que funciona precariamente, la relación entre la incidencia y la prevalencia puede ser tan alta como 1:3,5 (11). Alcanzar los objetivos mundiales para el control de la tuberculosis, incluso si cada año solo se trata una pequeña proporción de los casos prevalentes, redundará en una rápida reducción de la prevalencia. Un modelo simple ilustra este punto (figura 23). En este modelo, existen al comienzo 100 casos nuevos con baciloscopia positiva por cada 100 000 habitantes y la relación entre la incidencia y la prevalencia es de 1:3,5. El modelo supone que se han alcanzado los objetivos para la detección de casos (70% de los casos nuevos con baciloscopia positiva) y el éxito del tratamiento (85%), que cada año se trataron alrededor de la mitad tanto de los casos prevalentes con baciloscopia positiva como de los casos incidentales con baciloscopia positiva (12), que se ha alcanzado el éxito en 85% de los casos, que la proporción de pacientes en los que fracasa el tratamiento es la que registran los promedios generales en los programas DOTS (9), y que existe una disminución de 5% en la incidencia anual (véase más adelante). Como puede observarse, la prevalencia declina muy rápidamente, reduciéndose a menos de la mitad de sus valores anteriores dentro de los tres años.

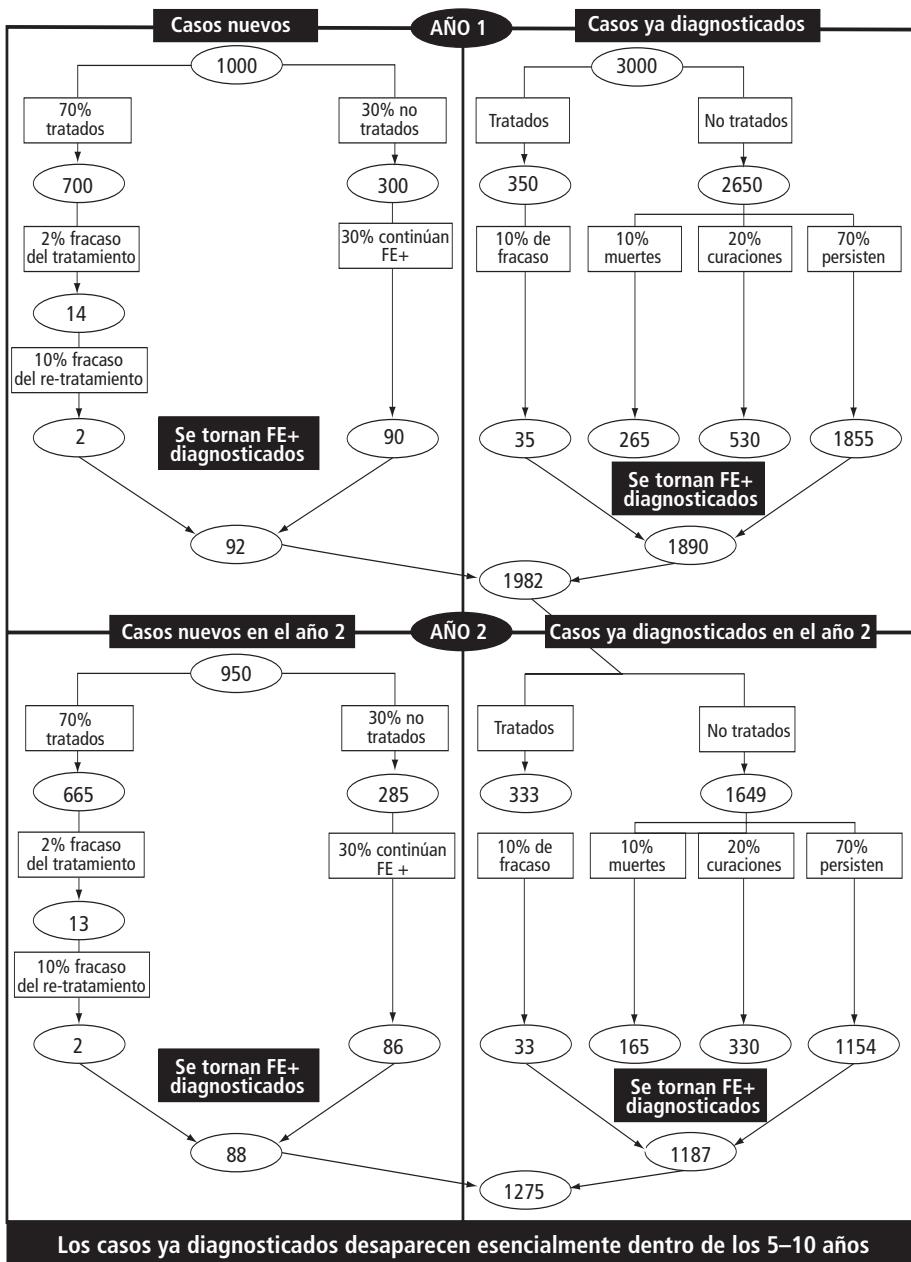
La validez de este modelo teórico ha sido confirmada en el marco de programas tanto en países industrializados como en países en desarrollo. En

Figura 23

Dinámica de la tuberculosis con baciloscopia positiva si se alcanzan los objetivos globales

FE+ = frotis de esputo positivo

(población: 1 millón de habitantes; incidencia de tuberculosis con baciloscopia positiva: 100/100 000)



Kolín, en la antigua Checoslovaquia, un programa de control y vigilancia intensiva en una población de 100 000 habitantes redujo la prevalencia de la tuberculosis crónica más de 33% por año —menos de un cuarto de su tasa inicial en tres años (13)—. En la ciudad de Nueva York, el número de pacientes con cultivos sistemáticamente positivos cayó dos tercios en tres años —más de 30% anualmente (14, 15)—. Esto se pudo documentar porque el sistema de monitoreo identifica a casi todos los pacientes con tuberculosis bacteriológicamente probada (4). En Beijing, según se documentó en las encuestas comunitarias, la prevalencia de los casos con baciloscopía positiva disminuyó un 87% entre 1979 y 1990, de 127 por 100 000 habitantes a 16 por 100 000, un descenso anual de 17% sostenido durante 11 años (16).

Tasa de infección

La tasa con la que se produce la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en algunos individuos determina el curso de la epidemia en una comunidad. Para el control a largo plazo de la tuberculosis es por ende esencial que disminuyan las tasas de infección. En los países industrializados, el riesgo de infección con el bacilo tuberculoso disminuyó un 15% o más por año (17). En los países en desarrollo, por el contrario, existe poca o ninguna disminución en el riesgo anual de infección tuberculosa a menos que existan servicios eficaces de tratamiento antituberculoso.

El tratamiento y diagnóstico eficaces de la tuberculosis pueden reducir rápidamente el riesgo de infección. En teoría, debe ser posible reducir el riesgo de infección incluso en los países en desarrollo un 10% o más por año (3). Sin embargo, pocos estudios han intentado documentar dicho aserto en los países en desarrollo. Tales estudios son lógicamente difíciles y se complican aún más por las dificultades que existen para interpretar las pruebas tuberculinicas en una misma población a través del tiempo. Un estudio de este tipo en la República de Corea detectó una reducción anual del riesgo de infección tuberculosa de 8% a 14%, aun cuando el éxito terapéutico no alcanzó efectivamente 85% (18). Si la tasa de vacunación con BCG es constante, la incidencia de meningitis tuberculosa en lactantes refleja el riesgo anual de infección. En Beijing, la meningitis tuberculosa cayó de 2,1 a 0,1 por 100 000 entre 1986 y 1996, una disminución de 26% anual (16). Sin embargo, parte de esta reducción puede haberse debido al mejoramiento de las prácticas de vacunación.

Incidencia de la enfermedad

La incidencia de la tuberculosis es la combinación de:

- la tuberculosis recurrente en pacientes que antes han experimentado episodios de la enfermedad;

- la rápida progresión a la enfermedad tuberculosa entre las personas infectadas o reinfectadas dentro de un período relativamente corto (por ejemplo, dos años) de infección; y
- la reactivación de la infección tuberculosa contraída muchos años antes.

Los desarrollos recientes en la epidemiología molecular sumados a las investigaciones epidemiológicas convencionales han ayudado a determinar el porcentaje relativo de casos correspondientes a cada uno de estos grupos, que puede variar de una población a otra y dentro de una misma población a través del tiempo. Por ejemplo, en un amplio estudio sobre la epidemiología de la tuberculosis efectuado en el sur de la India en 1972, solo 37% de todos los casos con baciloscopía positiva surgieron en individuos que presentaron una placa de tórax normal al comienzo del estudio. En 12 años, esta fracción había trepado a los dos tercios y la proporción de casos surgidos de personas que al comienzo del estudio tenían radiografías compatibles con tuberculosis y cultivo negativo disminuyó de 33% a 8%. Esto se correspondió con una reducción en el riesgo anual de desarrollar tuberculosis entre quienes presentaban una radiografía sumamente anormal de 7,0% por año a 3,2% por año, lo que posiblemente refleja la mayor probabilidad de que tales pacientes hayan recibido por lo menos, si bien parcialmente, algún tratamiento anti-tuberculoso (11). Un estudio reciente realizado en Noruega ha demostrado que menos de uno de cada cinco pacientes desarrolla tuberculosis como producto de una infección reciente; la abrumadora mayoría de los casos surge de la infección antigua o de la tuberculosis recurrente (19).

Las posibilidades prácticas del control de la incidencia de la tuberculosis, con infección por el VIH o sin ella, dependen en gran medida de la epidemiología local. En un extremo se hallan las situaciones en las cuales la vasta mayoría de los casos de tuberculosis surgen de una infección antigua. La mayor parte de estos casos no podrán prevenirse con las tecnologías actuales. Muchas personas con infecciones adquiridas hace mucho tiempo no serán candidatas para la quimioterapia preventiva e, incluso, si se intenta al tratamiento preventivo, se está lejos de asegurar su éxito (véase “¿Qué papel desempeña el tratamiento de la infección tuberculosa latente en un programa de control de la tuberculosis?”, página 253). En el otro extremo se hallan las poblaciones en las cuales no menos de la mitad de todos los casos de tuberculosis se deben a una infección o reinfección contraídas dentro de los dos años precedentes. En tal contexto, la aplicación de medidas de control antituberculoso eficaces puede determinar una disminución muy rápida de los casos de tuberculosis. En la Ciudad de Nueva York, por ejemplo, la incidencia de tuberculosis entre los nacidos en los EUA disminuyó un 25% anualmente durante el período de cinco años comprendido entre 1992 y

1996; los casos nuevos de tuberculosis polifarmacorresistente, que en su mayor parte se relacionaron con la transmisión actual en los centros de salud, disminuyeron un 34% anualmente en el mismo período (20). Del mismo modo, en un magnífico trabajo realizado en San Francisco se documentó que más de un tercio de los casos procedían de una transmisión reciente. Con medidas de control mejoradas, la tasa total de casos disminuyó un 7% anualmente; la tasa de casos agrupados descendió un 15% por año, mientras que los casos no agrupados disminuyeron tan solo un 5% por año (21). En la Ciudad de Nueva York, los estudios de epidemiología molecular documentaron del mismo modo una disminución anual de 26% en la incidencia calculada de tuberculosis agrupada entre 1991 y 1997 (22; y datos inéditos del Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York, 1997).

Una cantidad limitada de estudios representativos realizados en los países en desarrollo sugiere que la proporción de casos nuevos producidos por infección reciente puede oscilar entre 29% y 48% (23–26). Estos casos pueden ser rápidamente reducidos mediante la aplicación de un tratamiento efectivo. Además, la proporción de casos surgidos de la reactivación de la tuberculosis puede disminuir sostenidamente durante un prolongado período de tiempo. Así, en teoría, debería ser posible controlar la incidencia incluso en los países en desarrollo. Este pronóstico ha sido confirmado por la experiencia.

En los países en desarrollo en los que no se han ejecutado prácticas terapéuticas eficaces, la incidencia de tuberculosis permanece esencialmente estática (11). Por el contrario, se han documentado rápidos descensos de la incidencia de tuberculosis en el mundo en desarrollo cuando se han aplicado medidas de control antituberculoso eficaces. En Beijing, durante un período en el que se pensó que la tasa de notificación era alta y constante, se documentó un descenso anual de 9% en los casos nuevos con baciloscopía positiva entre 1986 y 1996 (16). En Cuba, donde el tratamiento bajo observación directa y la organización eficaz de la quimioterapia lograron altas tasas de éxito terapéutico, la tasa de casos nuevos con baciloscopía positiva disminuyó un 10% anualmente durante un período de 26 años (6). En el Perú, los casos de tuberculosis descendieron alrededor de 8% por año (5). Un descenso anual de 8%–10% reducirá el número de casos a la mitad en siete años. Por ende, si no existe epidemia de VIH, la incidencia de la tuberculosis puede ser significativamente reducida incluso en los países en desarrollo.

Control de la tuberculosis en las circunstancias que impone el VIH

La epidemia del VIH socava el control de la tuberculosis. Aun en las circunstancias que impone el VIH, la carga de la enfermedad tuberculosa, la mortalidad, la prevalencia y, posiblemente, la tasa de infección pueden controlarse

con un programa de lucha antituberculosa eficaz. No obstante, esto solo puede lograrse mediante un esfuerzo significativamente creciente y con un margen de error muy bajo.

Dado el mayor riesgo de reactivación en pacientes ya infectados por el bacilo tuberculoso, así como al riesgo de diseminación rápida y amplia de la tuberculosis en las poblaciones infectadas por el VIH, la incidencia de la tuberculosis aumentará inevitablemente en la mayor parte de las regiones del mundo si la tasa de infección por el VIH en la población adulta es de 5% o más. Sin embargo, un programa eficaz de lucha antituberculosa puede atemperar la repercusión de este aumento y también evitar la aparición relacionada de la tuberculosis polifarmacorresistente. No solo existe mayor incidencia debida a los casos que surgen por infección adquirida muchos años antes, sino que existe la posibilidad de que cada caso individual de tuberculosis genere mayor número de casos secundarios debido a la inmunodepresión en los contactos estrechos. La tuberculosis ha aumentado explosivamente en las regiones del mundo en las que el VIH es endémico; estos incrementos han sido significativamente menores en las áreas con servicios de lucha antituberculosa eficaces (27).

En este sentido, la experiencia lograda en la República Unida de Tanzania es algo alentadora. El país se halla en medio de una epidemia importante de infección por el VIH, pero las encuestas sistemáticas para establecer el riesgo anual de infección realizadas durante los últimos 15 años documentaron tasas de infección tuberculosa continuamente estables o, incluso, ligeramente decrecientes (de un 2% anual) (28). Esto sugiere que un programa de lucha antituberculosa eficaz puede, mediante un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz, limitar el número de infecciones y casos secundarios.

En teoría, el tratamiento preventivo de pacientes infectados por el VIH que también presentan infección tuberculosa podría reducir espectacularmente la repercusión del VIH sobre la epidemiología de la tuberculosis. Sin embargo, puesto que la mayor parte de las personas con infección por el VIH de los países en desarrollo desconoce su estado infeccioso, y debido a las dificultades logísticas que implica tratar a un gran número de pacientes sin síntomas clínicos (véase “¿Qué papel desempeña el tratamiento de la infección tuberculosa latente en un programa de control de la tuberculosis?”, página 253), la aplicabilidad práctica del tratamiento de la infección tuberculosa latente puede limitarse a las intervenciones individuales más que a las de salud pública.

La Ciudad de Nueva York demostró que es posible controlar un brote de tuberculosis incluso en el contexto del VIH, y aun en un área donde la polifarmacorresistencia se ha tornado común (4). Esto se logró merced al diagnóstico oportuno, el trabajo de laboratorio de alta calidad, los regímenes de tratamiento normalizados, la observación directa como norma de la atención

y la notificación estricta por cohorte con justificación pormenorizada de cada caso diagnosticado. Además, se limitó la diseminación de la tuberculosis en los hospitales (véase “¿Qué es la transmisión hospitalaria de la tuberculosis y cómo puede prevenírsela?”, página 316). Sin embargo, la prevalencia de la infección por el VIH entre los adultos de la Ciudad de Nueva York probablemente no superó 3%, a diferencia de la de más de 30% registrada entre los adultos de algunos países africanos.

Conclusiones

El control es un objetivo más modesto que la eliminación o erradicación. La eliminación ha sido arbitrariamente definida como no más de un caso nuevo por millón de población por año o como una prevalencia de la infección tuberculosa por debajo de 1% en la población general (29). Esto puede lograrse en algunos países desarrollados incluso sin avances tecnológicos adicionales dentro de los próximos 20 a 50 años. No obstante, las migraciones y las continuas tasas elevadas de tuberculosis en muchos países pueden impedir que esto suceda, a menos que se realicen esfuerzos concertados para controlar la tuberculosis en todos los países. La erradicación, que solo puede aplicarse a un número limitado de entidades morbosas, se define como el logro de un estado en el cual no aparecen casos adicionales de la enfermedad en parte alguna y las medidas de control son innecesarias. Actualmente, la tuberculosis no es candidata para las medidas de erradicación.

Por lo tanto, la respuesta al interrogante: “¿se puede controlar la tuberculosis?” es “sí”, si se respetan los principios científicos, se garantiza la atención clínica y de salud pública eficaz, y se realizan, dentro del sector de la salud y fuera de él, esfuerzos comprometidos y coordinados para alcanzar esa meta. El control de la tuberculosis es una conquista posible.

Referencias bibliográficas

1. McKeown T. *The Role of Medicine*. Princeton, Princeton University Press, 1979.
2. Frieden TR. Tuberculosis control and social change. *American Journal of Public Health*, 1994, 84:1721-1723.
3. Styblo K, Bumgarner JR. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. En: *Progress report 1991*. The Hague, Tuberculosis Surveillance Research Unit: 60-72.
4. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City - turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229-233.
5. Suárez P et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 184:473-478.
6. Marrero A et al. Towards elimination of tuberculosis in a low-income country: the experience of Cuba, 1962-97. *Thorax*, 2000, 55:39-45.
7. Tuberculosis in a rural population in South India: a five-year epidemiological study. *Bulletin of the World Health Organization*, 1975, 50:90-106.

8. Datta M et al. Critical assessment of smear-positive pulmonary tuberculosis patients after chemotherapy under the district tuberculosis programme. *Tubercle and Lung Disease*, 1993, 74:180–186.
9. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, 2001 (document WHO/CDS/TB/2001.287).
10. Dye C et al. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *International Journal of Epidemiology*, 2000, 29:558–564.
11. Trends in the prevalence and incidence of tuberculosis in South India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:142–157.
12. Khatri GR, Frieden TR. The status and prospects of tuberculosis control in India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:193–200.
13. Styblo K et al. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kohn, Czechoslovakia. *Bulletin of the World Health Organization*, 1967, 37:819–874.
14. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
15. Fujiwara PI et al. A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. *Archives of Internal Medicine*, 1997, 157:531–536.
16. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:904–910.
17. Styblo K. Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. *Reviews of Infectious Diseases*, 1989, 11:S339–S346.
18. Neuenschwander BE et al. Trends in the prevalence of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in Korea from 1965 to 1995: an analysis of seven surveys by mixture models. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:719–729.
19. Heldal E et al. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, reinfection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:300–307.
20. *Tuberculosis information summary – 1999*. New York, New York City Department of Health, 2000.
21. Jasmer RM et al. A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991–1997. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:971–978.
22. Frieden TR et al. The molecular epidemiology of tuberculosis in New York City: the importance of nosocomial transmission and laboratory error. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:407–413.
23. Díaz R et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Cuba outside of Havana, July 1994 – June 1995: utility of spoligotyping versus IS6110 restriction fragment length polymorphism. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:743–750.
24. Yang ZH et al. DNA fingerprinting and phenotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-seronegative patients in Tanzania. *Journal of Clinical Microbiology*, 1995, 33:1064–1069.
25. García-García M et al. The role of core groups in transmitting *Mycobacterium tuberculosis* in a high prevalence community in Southern Mexico. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:12–17.
26. Wilkinson D et al. Molecular epidemiology and transmission dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in rural Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 1997, 2:747–753.

27. Cantwell MF, Binkin NJ. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: a regional assessment of the impact of the human immunodeficiency virus and national tuberculosis control program quality. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:220–226.
28. Tuberculosis control in the era of the HIV epidemic: risk of tuberculosis infection in Tanzania, 1983–1998. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:103–112.
29. Styblo K. Eradication of tuberculosis in developed countries in the HIV era. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1989, 64:58–64.

70. ¿Pueden la detección de casos y el tratamiento eficaces prevenir y revertir la farmacorresistencia en una comunidad?

*M. Raviglione*¹

La prevalencia de la tuberculosis polifarmacorresistente (TB-PFR) en 35 países fue estudiada por la OMS entre 1994 y 1997. Se observó que dicha prevalencia se relacionaba con la calidad de los programas de control de la tuberculosis (1). Los países se clasificaron como con control de la tuberculosis “óptimo” y “deficiente”; el control óptimo se definió como la cobertura completa con el DOTS o la cobertura de por lo menos un tercio del territorio nacional o una tasa de comunicación de la tuberculosis de menos de 10 por 100 000 habitantes. Cualquier país que no hubiera adoptado el DOTS o cuya cobertura fuera de menos de un tercio del territorio fue definido como con un control de la tuberculosis deficiente. El análisis reveló que los países con control óptimo tenían una prevalencia combinada de TB-PFR más baja que los que presentaban un control deficiente (1,6% frente a 3,9%; $P < 0,05$). La prevalencia de TB-PFR en los países con control óptimo de la tuberculosis fue también más baja entre los casos previamente tratados (7,7% frente a 17%), mientras la prevalencia de TB-PFR entre los casos nuevos fue similar a la de los países con control deficiente.

En una segunda evaluación, la relación entre el funcionamiento del programa y la prevalencia de farmacorresistencia fue estudiada en países con datos confiables sobre farmacorresistencia y resultados de la quimioterapia (2). La tasa de éxito terapéutico, como el mejor indicador del funcionamiento de los programas de lucha antituberculosa, debe ser inversamente proporcional a la prevalencia de TB-PFR. De hecho, los países que alcanzaron una tasa de éxito terapéutico alta presentaron una prevalencia de TB-PFR primaria baja y la relación fue estadísticamente significativa ($r^2 = 0,5$; $P = 0,003$). En algunos países donde el éxito terapéutico fue alto al tiempo de la encuesta,

¹ Coordinador, Unidad de Estrategia y Operaciones en Tuberculosis, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

como el Perú y Viet Nam, la prevalencia fue aún moderadamente alta (2%–3%). Esto probablemente se debió a la persistencia, después de la ejecución del DOTS, de TB-PFR generada por programas previos deficientes.

Estas observaciones indican que el control adecuado de la tuberculosis, como se logra en los programas DOTS eficaces, minimiza la aparición de TB-PFR donde esta todavía no existe. Los países africanos, como Benín, Botswana y Kenya, que comenzaron a utilizar rifampicina en sus regímenes terapéuticos acortados normalizados cuando pusieron en práctica medidas adecuadas de lucha antituberculosa (1983, 1986 y 1993, respectivamente) y alcanzaron tasas de curación altas, han logrado reducir al mínimo la aparición y la diseminación de la TB-PFR. Del mismo modo, algunos países latinoamericanos, como Chile, Cuba y Uruguay, con programas de control tradicionalmente excelentes que curan a la mayoría de los pacientes, actualmente tienen niveles de TB-PFR muy bajos. Por otra parte, países como Côte d'Ivoire, Estonia, la Federación de Rusia, Letonia, la República Dominicana y Tailandia, que empleaban ampliamente la rifampicina antes de reforzar sus programas, presentan una prevalencia de TB-PFR alta. De tal modo, el control eficaz de la tuberculosis previene la TB-PFR. La situación podría ser diferente, no obstante, en los entornos donde la TB-PFR ya es común.

Algunos creen que adoptar los regímenes normalizados recomendados por la OMS y la UICTER para emplearlos en el orden nacional conducirá a una lenta disminución de la prevalencia de TB-PFR. De hecho, muchos pacientes se curarán incluso cuando estén infectados con cepas polifarmacorresistentes: algunos (25%–30%) se curarán espontáneamente como parte del curso natural de la enfermedad y otros morirán rápidamente, con lo cual dejarán de contagiar a otros. Los datos existentes de los EUA (3) indican que la quimioterapia individualizada y especializada puede curar a un porcentaje relativamente alto de pacientes con TB-PFR primaria, eliminándolos del cúmulo de individuos contagiosos. Sin embargo, la duración de la contagiosidad antes de la conversión baciloscópica o la muerte también es prolongada. Por lo tanto, no se justifica suponer que un gran número de pacientes con TB-PFR o están curados o fallecerán rápidamente. En los EUA, donde se efectuaron estas evaluaciones, se cuenta con costosos regímenes personalizados así como tratamientos quirúrgicos más fácilmente que en la mayoría de los demás países. En los países en desarrollo que emplean la quimioterapia acortada normalizada como parte del DOTS, no obstante, se halla afectado un mayor número de pacientes. Parece que la mayor parte de los casos de tuberculosis resistente a la isoniazida o a la estreptomicina solas pueden ser curados mediante regímenes normalizados de primera línea en el ámbito de los programas. Se ha comunicado que la tasa de fracaso de una quimioterapia de seis meses en casos de tuberculosis resistente a la isoniazida es de

solo 1%, con una tasa de recaída de 11% (4). Del mismo modo, se observaron tasas de fracaso muy bajas, de 0%–2%, en los estudios clínicos cuando se emplearon regímenes de por lo menos seis meses para tratar a pacientes con cepas resistentes a la isoniazida o a la estreptomicina (5).

Datos recientes comunicados a la OMS por programas nacionales de control, a diferencia de los estudios controlados, muestran que, en pacientes con cepas resistentes a un solo fármaco (excluyendo a la rifampicina) que son tratados con regímenes acortados, las tasas de curación no son significativamente más bajas que las de los pacientes con cepas completamente sensibles. En el Perú, 90% (1029/1145) de los pacientes con cepas sensibles y 87% (105/121) de los que presentaban monorresistencia fueron curados con fármacos de primera línea ($P = 0,27$). En la República de Corea, las cifras fueron de 85% (1668/1968) y 80% (104/129; $p = 0,11$), respectivamente. Estos datos indican que los regímenes acortados normalizados pueden curar la mayor parte de los casos con monorresistencia. Inevitablemente, sin embargo, las tasas de éxito terapéutico en casos de tuberculosis resistente a la rifampicina y de TB-PFR son más bajas. En el Perú y la República de Corea, se han documentado tasas de éxito de 58% y 56% en casos de TB-PFR, que son significativamente más bajas que en los casos sensibles ($P < 0,001$ en ambos países).

En un estudio multicéntrico que incluyó seis áreas —Italia *oblast* Ivánovo (Federación de Rusia), Perú, la Región Administrativa Especial de Hong Kong (China), la República de Corea y la República Dominicana— la tasa promedio de éxito terapéutico fue de 52% entre los casos nuevos de TB-PFR, con una tasa promedio de fracasos de 21%. La tasa de defunciones estuvo por lo general por debajo de 10% (6). De tal modo, cierta respuesta a los fármacos normalizados de primera línea es de hecho posible, aunque la tasa de fracasos es muy alta. El interrogante sigue siendo si alcanzar una tasa de éxito terapéutico de alrededor de 50% entre los casos nuevos de TB-PFR y un índice de letalidad relativamente bajo, pero permitiendo una tasa de fracasos alta, es suficiente para eliminar la TB-PFR.

Las tendencias nacionales sobre la prevalencia de la TB-PFR en los programas DOTS adecuados podrían brindar una respuesta apropiada a este interrogante. Actualmente se cuenta con pocos datos provenientes de los países en desarrollo, pero las tendencias de los datos de la República de Corea son ilustrativas (7–9). El número calculado de todos los casos resistentes cayó lentamente de 1965 a 1980, y luego más acudiadamente de 1980–1985 en adelante. El número de casos de TB-PFR aumentó entre 1975 y 1985, pero fue menor en 1990 y 1995. La caída en todos los casos resistentes y en los casos de TB-PFR coincide con un rápido aumento en las tasas de curación en la República de Corea, especialmente entre 1980 y 1985. Esto no basta para probar que la quimioterapia de primera línea administrada en un buen

programa puede revertir la TB-PFR, pero estos datos sí indican que el tratamiento eficaz puede influir sobre la declinación de TB-PFR al evitar la aparición de nuevos casos de TB-PFR.

Las tendencias sobre farmacorresistencia también han sido estudiadas en Argelia (10). En la región de Argel, de 1965 a 1990, la farmacorresistencia disminuyó de 15% a 5,2% entre los casos nuevos y de 81,9% a 21% entre los casos retratados. Esta disminución coincide con dos cambios de política importantes: la introducción de los regímenes normalizados hacia fines de la década de 1960 y la quimioterapia con rifampicina en 1980. Sin embargo, no se sabe si la disminución se habría producido independientemente de estos cambios, puesto que no había datos sobre las tendencias previas. Se han comunicado las tendencias de la TB-PFR a través del tiempo en casos aptos para un régimen de re-tratamiento: no hubo cambio en ninguna de las cifras de porcentajes (11% y 11,5%, respectivamente) entre los períodos 1980–1985 y 1986–1990.

En conjunto, las experiencias de Argelia y la República de Corea indican que, posiblemente, la TB-PFR puede ser reducida, pero no eliminada, mediante el empleo de regímenes con fármacos de primera línea administrados adecuadamente. Un estudio reciente realizado en Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, muestra que la introducción de los regímenes acortados y la aplicación de políticas de mejor supervisión y observación del tratamiento en 1989 produjeron una menor prevalencia de farmacorresistencia, incluida la resistencia a la rifampicina, en una encuesta de 1992–1994 en comparación con las encuestas previas de 1978 y 1986. Desafortunadamente, no se cuenta con datos sobre tendencias para la TB-PFR (11).

Datos que surgen de la experiencia de la Ciudad de Nueva York indican que la TB-PFR puede ser rápidamente controlada (12). Entre 1991–1992 y 1994, después de la ejecución de medidas de control eficaces, el número total de casos de TB-PFR se redujo casi a la mitad (44% de disminución); los casos de TB-PFR disminuyeron más de 85% entre 1992 y 1997. Las medidas de control incluyeron el tratamiento directamente observado, que aseguró tasas de finalización de la quimioterapia altas; las intervenciones de control de la infección en ámbitos superpoblados, como los hospitales, las cárceles y los refugios para gente sin hogar; y la adopción de regímenes terapéuticos adecuados para casos con cepas sensibles y PFR (tratadas con fármacos de reserva para lograr tasas de éxito altas).

La experiencia de Nueva York se puede resumir del siguiente modo: el tratamiento bien organizado con fármacos de primera línea aumentó la tasa de curación entre los casos no PFR, “cerró la canilla” y frenó la aparición de TB-PFR adquirida. Esto redujo la diseminación de cepas de TB-PFR, lo cual contribuyó a la disminución de la TB-PFR primaria. Además, los casos existentes de TB-PFR fueron curados con fármacos de reserva (“vaciado de la

pileta"). Esto, combinado con medidas adecuadas de control de infecciones en el hospital, redujo espectacularmente la diseminación de la TB-PFR.

Sin dudas, no será posible alcanzar una tasa de curación sustancialmente por encima de 50% entre los casos de TB-PFR si no se cuenta con los fármacos de reserva. A menos que se alcancen tasas de curación altas, es improbable que la transmisión de la TB-PFR sea frenada rápidamente o eliminada dentro de unos pocos años.

En conclusión, la información existente a la fecha sobre la eficacia de los regímenes terapéuticos antituberculosos acortados demuestra que la aparición de farmacorresistencia puede ser minimizada por medio de programas que administren los fármacos correctamente a los pacientes y logren la curación. Sin embargo, los regímenes terapéuticos recomendados como parte del DOTS no pueden revertir rápidamente la TB-PFR si esta ya se ha constituido en un problema significativo. El factor crucial para la eliminación es el éxito terapéutico: con altas tasas de curación tanto para los casos sensibles cuanto para los polifarmacorresistentes, la aparición de TB-PFR será revertida. Las tasas de curación altas de los casos sensibles aseguran que no se produzca TB-PFR; por ende, también declinará la TB-PFR primaria. Al mismo tiempo, una tasa de curación alta de la TB-PFR existente eliminará las fuentes de la transmisión en la comunidad.

Referencias bibliográficas

1. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/UICTER Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 1994–1997*. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/TB/97.229).
2. Raviglione MC. DOTS and multidrug-resistant tuberculosis. En: Bastian I, Portaels F, eds. *Multidrug-resistant tuberculosis*. Dordrecht, Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 2000:115–131.
3. Telzak EE et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1995, 33:907–911.
4. Coates ARM, Mitchison DA. The role of sensitivity tests in short-course chemotherapy. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1983, 58:110–114.
5. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 1986, 133:423–430.
6. Espinal MA et al. Standard short-course chemotherapy for drug resistant tuberculosis. Treatment outcomes in 6 countries. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:2537–2545.
7. Hong YP et al. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:27–36.
8. Kim SJ, Bai SH, Hong YP. Drug-resistant tuberculosis in Korea. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:302–308.
9. Espinal M et al. Rational “DOTS Plus” for the control of MDR-TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1999, 3:561–563.

10. Chaulet P. Tuberculose et transition épidémiologique: le cas de l'Algérie. [Tuberculosis y transición epidemiológica: el caso de Algeria.] *Annales de l'Institut Pasteur*, 1993, 4:181–187.
11. Ledru S et al. Impact of short-course therapy on tuberculosis drug resistance in South-West Burkina Faso. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:429–436.
12. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.

71. ¿Cuáles son los indicadores de un programa de control de la tuberculosis eficaz?

F. Luelmo¹ y T. Frieden²

Los indicadores pueden medir el proceso, los resultados y la repercusión. Miden los elementos esenciales para llevar adelante las actividades, el grado y la calidad de esas actividades y los resultados, y deben limitarse a los marcadores de los elementos más importantes del programa. Como los indicadores epidemiológicos (de repercusión) cambian lentamente y son difíciles de medir, para evaluar la eficacia suelen emplearse los indicadores operativos de proceso y de resultado.

Indicadores de proceso

El objetivo primario de un programa antituberculoso es detectar y curar los casos de tuberculosis contagiosa para reducir la transmisión, la morbilidad y la mortalidad. Para lograr este cometido, un programa requiere personal adiestrado e insumos tales como fármacos antituberculosos y microscopios en una red de centros de salud y laboratorios accesibles para la población. Los indicadores de proceso pertinentes de los aspectos administrativos son: la cobertura de las actividades de programa (por ejemplo, el porcentaje de la población con acceso a las políticas recomendadas para el diagnóstico y el tratamiento, y la proporción de centros de salud que las ejecutan), la disponibilidad de insumos (por ejemplo, la frecuencia con que se agotan las existencias de medicamentos), la disponibilidad de personal adiestrado, la frecuencia de la supervisión, la integridad de las comunicaciones y la calidad de las intervenciones (por ejemplo, la calidad de las baciloscopias, el porcentaje de casos pulmonares confirmados por baciloscopias positivas entre los

¹ Consultor, Programas de Control de la Tuberculosis, Ginebra, Suiza.

² Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

casos pulmonares diagnosticados, lo cual indica el empleo del microscopio como herramienta diagnóstica). Otro indicador importante es el porcentaje de pacientes identificados como baciloscópicamente positivos en el registro del laboratorio que están registrados y son tratados como documentados en el registro de tuberculosis.

Indicadores de resultado

El principal indicador de resultado de un programa eficaz es la tasa de curación: el porcentaje de pacientes curados de entre los diagnosticados, analizado en cohortes de pacientes. Puesto que la curación solo puede confirmarse mediante la bacteriología —en la mayor parte de los países, la microscopía del esputo— y la prioridad son las fuentes de infección baciloscópicamente positivas, la tasa de curación se analiza principalmente en los casos nuevos de tuberculosis pulmonar con baciloscopía positiva. Algunos pacientes finalizan la quimioterapia con mejoría clínica pero sin confirmación bacteriológica de la curación (tasa de finalización); esta debe ser una pequeña proporción. Un buen programa puede alcanzar una tasa de curación/finalización (también llamada tasa de éxito) de más de 85%, excepto en las áreas endémicas para la infección por el VIH. En la mayor parte de tales áreas, por lo menos 10% de los pacientes mueren antes de finalizar la quimioterapia (en general, por causas distintas de la tuberculosis), con lo cual una tasa de curación de 85% es prácticamente inalcanzable. La tasa de curación/finalización y la tasa de detección de casos son los principales indicadores de resultado para monitorear la eficacia de un programa.

Los indicadores complementarios son el porcentaje de fracasos (1%–2%, por lo común el producto de regímenes inadecuados o de farmacoresistencia), de los pacientes que abandonan el tratamiento (un buen programa debe tener menos de 5%), de derivaciones sin la información relativa al resultado (a menudo influida por la migración) y de muertes debidas a cualquier causa (a menudo debidas a diagnósticos tardíos, VIH/SIDA, o causas no tuberculosas). El mismo análisis puede realizarse para los casos de re-tratamiento como grupo, e independientemente para las recaídas, los pacientes que abandonan el tratamiento y que son retratados, los pacientes en los que fracasa la quimioterapia inicial y otros casos.

Los indicadores de resultado terapéutico deben incluir a la cohorte *íntegra* de los casos registrados en un período, generalmente tres meses, y pueden ser analizados solo después de otorgar tiempo suficiente como para que todos los pacientes finalicen su quimioterapia, por lo común un año. Un sustituto temprano del resultado de curación/finalización es la proporción de casos con baciloscopía positiva que presentan frotis negativos después de dos a tres meses de quimioterapia (tasa de conversión baciloscópica). Este indicador

refleja la capacidad del programa para mantener a los pacientes en tratamiento, obtener baciloskopias de seguimiento y reducir la población bacteriana del paciente mediante el tratamiento.

Una segunda prioridad operativa del programa es detectar los casos contagiosos para tratarlos, principalmente mediante la bacilosкопия del esputo en pacientes ambulatorios que concurren a centros de salud generales. Los principales indicadores son el número de casos contagiosos nuevos detectados como un porcentaje de los casos nuevos previstos (tasa de detección de casos), el porcentaje de pacientes ambulatorios sospechosos examinados mediante bacilosкопия y el porcentaje de ellos con bacilosкопия positiva. La incidencia en el orden nacional solo puede estimarse groseramente (sobre la base de los estudios de prevalencia de la infección tuberculosa, la mortalidad y la notificación) y no en absoluto al nivel distrital o local. La proporción de pacientes ambulatorios examinados mediante bacilosкопия y la tendencia de los casos nuevos con bacilosкопия positiva notificados son más útiles y prácticos al nivel distrital o local. Los indicadores adicionales que reflejan las actividades de detección de casos son el número de pacientes examinados para el diagnóstico y el porcentaje de contactos de casos tuberculosos examinados, diagnosticados y puestos en tratamiento.

Indicadores de repercusión

La repercusión epidemiológica de un programa eficaz se mide por la reducción de la mortalidad, la morbilidad y la transmisión (1). La reducción de la mortalidad por tuberculosis se puede monitorear a través de la evolución de los certificados de defunción durante varios años. Sin embargo, no siempre se cuenta con estos datos, o pueden a menudo ser imprecisos, de modo que los cambios se observan solo después de varios años. La repercusión más evidente sobre la mortalidad es la reducción en los decesos de pacientes en tratamiento (datos de los centros de salud).

La reducción de la prevalencia de la tuberculosis en la comunidad se puede detectar directamente a través de encuestas periódicas de población, que son costosas y complejas, o indirectamente mediante una reducción en la prevalencia de los pacientes con bacilosкопия positiva que concurren a los centros de salud y a través de la disminución del flujo de notificaciones si la detección de casos se mantiene en un nivel constante. La prevalencia disminuida reduce la transmisión, que puede medirse mediante encuestas sobre la prevalencia de la infección en niños, repetidas cada cinco años. Las encuestas sobre prevalencia de la infección permiten calcular el riesgo anual de la infección tuberculosa y su curso.

La reducción de la incidencia es difícil de medir porque los factores operativos afectan a la detección de casos y a la notificación. Con un nivel constante

de detección de casos, la evolución de la notificación es un sustituto para la evolución de la incidencia. La reducción anual máxima en la incidencia y la transmisión prevista como producto de un buen programa es de alrededor de 12%–15% por año (por ejemplo, Alemania, la Ciudad de Nueva York, los Países Bajos); en los países en desarrollo 7%–10% anual es un muy buen porcentaje de reducción (Brasil/Rio Grande do Sul, Chile, Cuba, Perú) (2–6). La reducción en la transmisión produce una disminución más rápida de la incidencia en niños y adultos jóvenes y cambia la distribución de casos por sexo y edad. La incidencia notificada de tuberculosis y meningitis tuberculosa en niños de menos de 5 años refleja la reducción de la transmisión así como el efecto protector de la vacunación con BCG; con una cobertura de vacunación constante estos son buenos indicadores de la repercusión del programa sobre la transmisión.

La prevalencia de la farmacorresistencia —particularmente la polifarmacorresistencia, que indica la repercusión negativa de la escasa calidad de los programas terapéuticos— es un indicador complementario. Una tasa alta de tuberculosis polifarmacorresistente primaria interfiere con el logro de tasas de curación altas por el aumento de los fracasos (farmacorresistencia) y de la tasa de letalidad, además de aumentar la mortalidad, la prevalencia y la transmisión.

Referencias bibliográficas

1. Rieder HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
2. *Global tuberculosis control: WHO Report 2000*. Geneva, World Health Organization, 2000 (document WHO/CDS/TB/2000.275).
3. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City — turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.
4. Suárez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001; 184:473–478.
5. Rodríguez Cruz R. *Tuberculosis control programme*. Cuba, World Health Organization, 1992 (document WHO/TB/93.172).
6. Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. *Annual risk of tuberculosis infection*. Geneva, World Health Organization, 1988 (document WHO/TB/88.154).

72. ¿Qué ejemplos existen de programas de control de la tuberculosis eficaces?

M. Ravilione¹ y T. Frieden²

Un programa de lucha antituberculosa eficaz detecta al menos 70% de los casos nuevos con baciloscopía positiva y trata con éxito no menos de 85% de los casos detectados. Un programa eficaz previene la génesis y la diseminación de las formas farmacorresistentes de la tuberculosis al garantizar que esos casos se detecten con rapidez y reciban los regímenes apropiados. Sin embargo, una definición más estricta de lo que constituye un programa eficaz debería basarse en la capacidad final del programa para frenar la tuberculosis y, en consecuencia, para reducir progresivamente la incidencia hasta que la enfermedad resulte eliminada como problema grave de salud pública. Esto puede no alcanzarse con la curación de 85% de los casos detectados si son pocos los casos que se detectan.

Para alcanzar estos resultados, un programa eficaz debe asegurar las recomendaciones, el adiestramiento y los recursos para una atención adecuada de los casos de tuberculosis, y debe otorgar prioridad a la detección y el tratamiento de las fuentes de infección. Un programa de estas características monitorea el proceso y la repercusión. La eficacia se mide indirectamente desde el punto de vista de la repercusión sobre la mortalidad, la morbilidad y la transmisión; la calidad del programa se puede medir directamente en función de la tasa de letalidad, curación y cobertura.

Hacia comienzos de 2002, unos 155 países en todo el mundo habían adoptado una estrategia de control de la tuberculosis según las recomendaciones de la OMS. Sin embargo, solo 102 de ellos habían alcanzado a cubrir la totalidad de la población, para asegurar de ese modo el posible acceso para todos sus habitantes. Solo 15 países habían logrado a principios de 2002 los objetivos mundiales. Otros 54 países tenían una tasa de detección de al menos 50% y una tasa de éxito terapéutico no menor de 70% (1).

¹ Coordinador, Unidad de Estrategia y Operaciones en Tuberculosis, Departamento Alto a la Tuberculosis, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

² Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

Probablemente uno de los mejores ejemplos recientes de aplicación de un programa eficaz de control de la tuberculosis sea el del Perú. Después de ejecutar una nueva estrategia de control de la tuberculosis según las recomendaciones de la OMS, dicho país alcanzó los objetivos de la OMS en 1995 y ha mantenido sus logros desde entonces. La tasa calculada de detección de casos fue de más de 90% en 1999. De todos los casos analizados en 1998, 90% fueron tratados exitosamente. Lo que es más importante, actualmente existen indicios de un descenso en la notificación de casos nuevos de tuberculosis pulmonar después de dos años de aumento inmediatamente después de la ejecución de un programa revisado en 1991. Esta declinación promedió 7,5% por año en el orden nacional, a pesar de haberse decuplicado la labor diagnóstica. Respecto de las tendencias previas, se deduce que alrededor de 16% de los casos previstos y 70% de las muertes previstas se evitaron entre 1991 y 1999 (2). Esto se logró mediante la descentralización de la capacidad diagnóstica a centros de salud bien equipados en todo el país y la atención eficaz de los casos sobre la base del tratamiento directamente observado. Como consecuencia, se minimizaron las tasas de abandono y fueron curados más de 90% de los casos.

Los servicios de salud del Perú fueron equipados con las necesarias herramientas diagnósticas; se adiestró y readiestró intensivamente al personal de salud general sobre la atención de casos de tuberculosis; un sistema eficaz de suministros garantizó el continuo abastecimiento de medicamentos; un sistema adecuado de información posibilitó el monitoreo del funcionamiento y la adopción de medidas correctivas; y una campaña general de divulgación brindó información y sensibilizó a toda la comunidad sobre la tuberculosis. El programa fue completamente respaldado por el compromiso gubernamental para enfrentar la tuberculosis. Sectores locales monitorean los indicadores ordinarios así como otros indicadores importantes definidos localmente (por ejemplo, demora diagnóstica, causas de la negligencia, porcentaje de pacientes sintomáticos examinados). Se ha puesto en ejecución, y mantenido a través de los años en el orden regional y nacional, un sistema inteligente de atención. Esta es una receta para la lucha antituberculosa eficaz en los países en desarrollo.

Se han ejecutado programas exitosos similares en otros países latinoamericanos como Chile, Cuba y el Uruguay, así como en Marruecos y Viet Nam. Otros programas que han logrado resultados notorios en cuanto a tasas de curación altas son los de Benín, Camboya, China, Malawi, Nicaragua y la República Unida de Tanzania (3-10). En estos países, sin embargo, aún no se cuenta con datos nacionales definitivos sobre la disminución de la incidencia resultante de las medidas de control de la tuberculosis.

Uno de los programas eficaces mejor documentados en un país en desarrollo es el programa de control de la tuberculosis llevado a cabo en Beijing, China (11). Este programa ha empleado la observación directa del tratamiento

desde 1979 y ha documentado una disminución progresiva y sustancial de los casos de tuberculosis (87% de reducción de la prevalencia de 1979 a 1990), de las muertes (80% de reducción) y de los casos crónicos. La farma-corresistencia permaneció en niveles bajos. Un aspecto interesante de este programa es la verificación sistemática, independiente, de que se está realizando la observación directa del tratamiento según lo pautado.

El control eficaz de la tuberculosis se refleja en las tasas de notificación muy bajas (como un sustituto de las tasas de incidencia) en muchos países europeos y en los EUA (1). En este último país, los factores que han contribuido a revertir la tendencia en alza observada entre mediados de la década de 1980 y 1992 son: un sistema de notificación reforzado, el establecimiento de normas claras de atención, el empleo de medidas especiales para los individuos infectados por el VIH y los inmigrantes recientes, y las medidas de control de la infección, especialmente en ámbitos hiperpoblados (12). En los EUA, uno de los mejores ejemplos de programa eficaz de control de la tuberculosis es el de la Ciudad de Nueva York. Allí, el número de casos de tuberculosis aumentó espectacularmente en la década de 1980 y hasta 1992, y comenzó a disminuir después de la ejecución de un programa revisado de control. La experiencia de la Ciudad de Nueva York muestra que la tuberculosis polifarmacorresistente puede ser rápidamente reducida incluso en el marco de una epidemia de infección por el VIH. En seis años, el programa redujo los casos polifarmacorresistentes en un 80% y los casos de tuberculosis en nacidos en los EUA en más de 60%. Las medidas de control incluyeron regímenes adecuados de corta duración y tratamiento directamente observado, lo que permitió alcanzar tasas de finalización altas; realizar intervenciones de control de la infección en entornos hiperpoblados, como hospitales, refugios para gente sin hogar e instituciones correccionales; y adoptar de regímenes terapéuticos adecuados para casos con cepas sensibles y polifarmacorresistentes (13).

Un programa ideal no solo cumple los objetivos de la detección de casos y la curación sino que también vela por servicios *adaptados a los pacientes* que hagan que estos se sientan respetados y valorados, con lo cual se aumenta adicionalmente la probabilidad de obtener tasas altas de detección y curación. Por otra parte, un programa ideal requiere que los trabajadores de la salud deban rendir cuentas rigurosas de sus responsabilidades, además de asegurar el empeño y compromiso que deben poner en el mejoramiento del programa. Un programa de esa naturaleza también garantiza el análisis preciso y continuo de los datos para permitir la evaluación objetiva y la mejora progresiva del funcionamiento, al crear un circuito autosostenible de retroalimentación positiva. Finalmente, un programa óptimo hace un uso eficaz de los recursos, genera y documenta el ahorro de los costos y fomenta los recursos humanos y financieros para asegurar la sostenibilidad a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. *Global tuberculosis control. WHO Report 2003.* Geneva, World Health Organization (document WHO/CDS/TB/2003.316).
2. Suárez PG et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001; 184:473–478.
3. Gninafon M. The antituberculosis programme of Benin. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:57–58.
4. Pérez-Stable EJ Pedraza RO. Tuberculosis in Cuba. *American Review of Respiratory Disease*, 1984, 130:520–523.
5. Argüello L. Results of the tuberculosis control programme in Nicaragua in 1984–1989. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:51–52.
6. Nyangulu DS, Nkhoma WN, Salaniponi FM. Factors contributing to a successful tuberculosis control programme in Malawi. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:45–46.
7. Chum HJ. The Tanzania National Tuberculosis/Leprosy Programme in the face of HIV infection. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1990, 66:53–55.
8. Norval PY et al. DOTS in Cambodia. Directly observed treatment with short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:44–51.
9. Dye C et al. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *International Journal of Epidemiology*, 2000, 29: 558–564.
10. Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. *Lancet*, 1996, 347:358–362.
11. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:904–910.
12. Tuberculosis morbidity – United States, 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1998, 47:253–257.
13. Frieden TR et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:229–233.

73. ¿Cuáles son las prioridades relativas para un programa de control de la tuberculosis y qué acciones no deben realizarse?

F. Luelmo¹ y T. Frieden²

El encuadre de las prioridades en un programa de control de la tuberculosis se basa en los objetivos del programa, la eficacia de las intervenciones y los recursos existentes. La primera prioridad es identificar, curar y documentar la curación entre quienes concurren a atenderse en los centros de salud. Un objetivo razonable es conseguir una tasa de curación de 85% entre los casos nuevos con baciloscopia positiva. Una vez logrado esto, los programas pueden ampliar la cobertura para detectar más casos y para hacerlo más precozmente. Estas primeras prioridades se orientan a cortar directamente la cadena de transmisión y reducir la mortalidad. Ello se logra mediante el diagnóstico preciso y oportuno, la provisión gratuita de medicamentos, la toma regular de la medicación y el monitoreo sistemático de las sucesivas cohortes de pacientes pulmonares con baciloscopia positiva. Para que esto se produzca, un programa debe asegurar:

- Organización del tratamiento ambulatorio para los pacientes tuberculosis (todas las formas, tanto de los casos nuevos cuanto de los vueltos a tratar), con pautas, adiestramiento, suministros, registro, baciloskopias, monitoreo y supervisión. Esto incluye la quimioterapia directamente observada descentralizada hacia el personal sanitario periférico y los voluntarios de la comunidad que sean convenientes para el paciente.
- Organización del diagnóstico, que incluye: red de laboratorios, publicación de las recomendaciones, adiestramiento, control de calidad, registro, monitoreo y supervisión.
- Ejecución de la detección de casos en los centros de salud periféricos, con adiestramiento y monitoreo. Esto también incluye la información a la

¹ Consultor, Programas de Control de la Tuberculosis, Ginebra, Suiza.

² Funcionario Médico, Unidad Alto a la Tuberculosis, Oficina Regional de la OMS para el Sudeste Asiático, Nueva Delhi, India.

comunidad con respecto a la disponibilidad gratuita del diagnóstico y la curación, y a la necesidad de una evaluación diagnóstica sin demoras de los tosedores crónicos.

Las prioridades secundarias, que deben ser incorporadas gradualmente una vez que el paquete básico produce resultados satisfactorios, son:

- Control de calidad mejorado de los medicamentos.
- Expansión de la detección de casos y el tratamiento a las instituciones no gubernamentales y a la práctica privada.
- Expansión de la red de laboratorios para cultivos y desarrollo de antibiogramas en el laboratorio nacional. Empleo de cultivos para el diagnóstico en pacientes con baciloscopia negativa sospechosos de presentar tuberculosis.
- Formulación y ejecución de pautas terapéuticas y diagnósticas para niños y casos extrapulmonares, tuberculosis asociada con el VIH/SIDA, tuberculosis en las cárceles, migrantes y otros grupos especiales.
- Vigilancia de la notificación de casos, farmacorresistencia, tuberculosis/VIH, meningitis en niños, prevalencia de infección y mortalidad (si se dispone del registro de defunciones).
- Investigación operativa, con énfasis en la epidemiología descriptiva; factores de riesgo para el retraso diagnóstico, abandono, fracaso del tratamiento y muerte; monitoreo de la eficacia en función de los costos de las intervenciones y racionalización de la atención (hospitalización, cirugía, sistema de derivación, atención especializada, integración con otras actividades de control dentro de la atención general de salud).

Según la disponibilidad de recursos y el contexto epidemiológico, también se pueden adoptar las siguientes medidas:

- Examen ampliado de los contactos y grupos de alto riesgo para el diagnóstico y el tratamiento preventivo (por ejemplo, quienes habitan en lugares hiperpoblados, los grupos de prevalencia alta, los infectados por el VIH, las personas con tuberculosis tratada parcialmente en el pasado).
- Expansión del paquete de atención antituberculosa a los casos farmacorresistentes. Esta actividad presenta una prioridad mucho mayor en áreas con tasas altas de tuberculosis polifarmacorresistente inicial que también cuentan con grandes poblaciones de personas inmunodeprimidas, en especial donde existen ámbitos hiperpoblados (por ejemplo, salas de SIDA, cárceles, minas).

El personal y otros recursos de los programas antituberculosos y del sistema de atención de la salud *no* deben emplearse para las actividades de bajo rendimiento y escaso beneficio para la comunidad.

Algunos ejemplos de intervenciones innecesarias, inadecuadas o nocivas

Detección de casos

- Detección “activa” de casos mediante radiografías miniatura masivas en la población general (véase “¿Cuál es el valor de la detección de casos mediante el examen radiológico masivo y periódico en el control de la tuberculosis?”, página 81).
- Detección selectiva —con tuberculina, rayos X o bacteriología— de las poblaciones de bajo riesgo tales como los estudiantes, los maestros, los manipuladores de alimentos, etc.
- Promoción activa de los servicios que no están disponibles para la comunidad; por ejemplo, promoción cuando los abastecimientos de medicamentos son insuficientes o irregulares o los servicios terapéuticos tienen una organización deficiente y están alcanzando tasas de curación bajas.
- Empleo de unidades móviles específicamente para la tuberculosis, separadas de las instalaciones sanitarias permanentes o del personal capaz de brindar tratamiento regular hasta la curación.
- Establecimiento de centros de diagnóstico de la tuberculosis separados de la atención general de la salud —la mayor parte de los pacientes con síntomas consultan en los centros generales, sin saber que tienen tuberculosis—.
- Diagnóstico basado exclusivamente en la clínica o solo en la radiología. Debido a la baja especificidad, muchos pacientes sin tuberculosis o con lesiones curadas serán medicados innecesariamente, con riesgo de perjuicio para la salud y desperdicio de recursos.
- Solicitud de frotis en días sucesivos, con varias visitas por parte del paciente (en dos visitas se pueden obtener tres frotis, en el momento — a primera hora de la mañana — en el momento).
- Diagnóstico centralizado o confirmación del diagnóstico en instituciones especializadas (por ejemplo, dispensarios de tuberculosis). La mayor parte de los pacientes con síntomas respiratorios consultan primero en los departamentos ambulatorios de los hospitales generales, los centros de atención primaria y los médicos en su práctica privada.
- Empleo de tecnología compleja inapropiada, por ejemplo, uso de la reacción en cadena de la polimerasa en los programas de control.

Tratamiento

- Centralizar el tratamiento exclusivamente en las instituciones especializadas. El conocimiento de la tuberculosis y de sus complicaciones clínicas suele ser mejor y puede haber más recursos diagnósticos, pero las instalaciones centrales pierden un porcentaje más elevado de pacientes debido a

la mayor distancia que media hasta los hogares de los pacientes. Excepto en ciertos entornos urbanos, estas instalaciones deben emplearse solo para la derivación de los casos difíciles para el diagnóstico o la atención de las complicaciones, y los pacientes deben ser derivados o trasladados a un lugar de tratamiento de fácil acceso tan pronto como sea posible.

- Solicitar al paciente que compre los medicamentos faltantes por suministro irregular. Esto conduce a la monoterapia y la farmacorresistencia, a la pérdida de confianza en el servicio y al abandono del tratamiento.
- Prolongación de la quimioterapia. Muy pocos pacientes se benefician con el tratamiento prolongado y no se justifica extender la quimioterapia para todos. No existen indicios de que el tratamiento más largo para la meningitis u otras formas de tuberculosis sume beneficios.
- El agregado de vitaminas, suplementos nutricionales, minerales y otros medicamentos costosos, a menos que exista una deficiencia específica. El estado nutricional del paciente mejora como producto de la reducción de la carga bacteriana. La nutrición es un factor de riesgo importante para el viraje de la infección a la enfermedad tuberculosa, pero no repercute sobre la curación cuando se emplean regímenes acortados de alta eficacia. Los alimentos (para el paciente y su familia) pueden, sin embargo, ser incentivos sumamente eficaces para mejorar la adhesión al tratamiento.
- Seguimiento mensual con rayos X.
- Empleo de mascarillas quirúrgicas por el personal sanitario. Estos dispositivos no previenen la inhalación de bacilos, separan al personal de los pacientes y le dan una falsa impresión de seguridad.

Monitoreo (incluida la investigación)

- Vigilar gran cantidad de indicadores de proceso tales como el número de pacientes tratados en cualquier momento del tiempo. Los indicadores habituales (calidad del diagnóstico, tasa de conversión, tasa calculada de detección anual) son reveladores y no deben ser atenuados por información menos importante.
- Informes mensuales extensos. Los informes trimestrales son por lo general suficientes para el monitoreo oportuno y eficaz.
- Combinar la recolección de datos sobre la tuberculosis (informes trimestrales) con el sistema de información de salud general. Por otra parte, la información de los informes trimestrales debe distribuirse lo más ampliamente posible —a través del sistema de información de salud general y de otros modos—.
- Emplear recursos excesivos en proyectos piloto o la investigación operativa, haciendo que la intervención probada sea inaplicable o no sostenible para su aplicación en todo el país.

74. ¿Qué repercusión tiene el VIH sobre la epidemiología de la tuberculosis en una comunidad?

A. Harries¹

La infección por el VIH reduce la inmunidad celular y constituye un poderoso factor de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis (1, 2). La repercusión del VIH sobre la epidemiología de la tuberculosis depende del grado de superposición entre la población infectada por el VIH y la infectada o en riesgo de infectarse con *Mycobacterium tuberculosis*. Actualmente, un 70% de la población mundial coinfectada con VIH y *Mycobacterium tuberculosis* vive en el África subsahariana (3).

El riesgo anual de desarrollar enfermedad tuberculosa activa para una persona coinfectada varía de 5% a 15%, según el grado de la inmunodepresión (1). Asimismo, existen indicios fidedignos de que la infección por el VIH favorece la rápida progresión desde la exposición a *M. tuberculosis*, hasta la infección y la enfermedad activa. En pacientes gravemente inmunodeprimidos hospitalizados con las complicaciones del VIH y expuestos a pacientes contagiosos, la mediana del tiempo entre la exposición y la enfermedad fue de 12 semanas (4).

Repercusión del VIH

El VIH ejerce su mayor influencia sobre la tuberculosis en el África subsahariana, si bien en regiones de la India, Myanmar y Tailandia la asociación entre ambas infecciones se está tornando cada vez más evidente. Existen muchos aspectos sobre la repercusión del VIH que se describen más adelante.

Cantidad de casos de tuberculosis

En los últimos 10 a 15 años, la cantidad de casos de tuberculosis ha aumentado un 300%–400% en países de África con prevalencia del VIH alta, principalmente

¹ Asesor técnico, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de Malawi, Lilongwe, Malawi.

debido a que el virus incrementa el riesgo de reactivación de la enfermedad en personas con *M. tuberculosis* inactivo (5). Junto con el aumento de la cantidad de casos, ha habido un incremento desproporcionado de los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa y de tuberculosis extrapulmonar (1).

El aumento de la cantidad de casos ejerce una tremenda presión sobre las tareas de control de la tuberculosis: se requiere más personal, en especial funcionarios del programa antituberculoso y personal de laboratorio; existe una mayor necesidad de recursos de laboratorio, medicamentos, recipientes para esputo y papelería; donde se hospitaliza a los pacientes para la etapa inicial de la quimioterapia, las salas se tornan superpobladas, con lo cual la atención regular de enfermería resulta imposible y aumenta el riesgo de infección intrahospitalaria.

Zonas de alto riesgo para la transmisión de la tuberculosis

Las zonas de alto riesgo para la transmisión, potenciadas por la infección concurrente con el VIH, pueden gestarse en lugares donde existe hacinamiento, como las cárceles, los campos de refugiados, las minas, los centros de salud y las escuelas con internado. En tales situaciones, puede ser necesario recurrir a la detección activa de casos para interrumpir la transmisión de la tuberculosis.

Aumento de la tasa de letalidad

Los pacientes tuberculosos VIH-positivos experimentan una morbilidad relacionada con el virus durante la quimioterapia antituberculosa. Los efectos adversos a los medicamentos antituberculosos, en especial las reacciones cutáneas debidas a la tioacetazona, son más frecuentes, lo que acarrea la interrupción del tratamiento y decesos ocasionales (6). No sorprende que los pacientes infectados por el VIH presenten una mortalidad mucho más alta, antes de la quimioterapia antituberculosa y después de ella, que quienes no están infectados. En el África subsahariana, aproximadamente 30% de los pacientes tuberculosos con baciloscopia positiva infectados por el VIH morirán dentro de los 12 meses de iniciada la quimioterapia, y alrededor de 25% de los que la finalicen morirán en los 12 meses subsiguientes (1).

Las altas tasas de defunciones en pacientes tuberculosos con baciloscopia positiva infectados con el VIH indican que el tratamiento es menos eficaz en función de los costos desde el punto de vista de los años de vida salvados que los calculados previamente para los pacientes VIH-negativos. En la era previa al VIH, la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa era una enfermedad con buen resultado terapéutico. En el África subsahariana, crecen

lentamente los datos que indican un posible peor pronóstico para los pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscópicamente negativa infectados por el VIH respecto de quienes presentan tuberculosis pulmonar con frotis positivo (7).

Recurrencia de la tuberculosis una vez finalizada la quimioterapia

Las tasas de recurrencia (definida como la reaparición de signos clínicos de tuberculosis activa, baciloscopía positiva o cultivos positivo para *M. tuberculosis*) son mayores en los pacientes infectados por el VIH. El empleo de regímenes sin rifampicina y la interrupción de la quimioterapia debida a las reacciones medicamentosas se asocian con un mayor riesgo de recurrencia de la tuberculosis (1). La recurrencia incluye la recidiva verdadera y la enfermedad recurrente después de la reinfección. Se desconoce la proporción de la recurrencia tuberculosa debida a la reactivación de la enfermedad y la que corresponde a la reinfección.

Farmacorresistencia

Se han comunicado brotes de tuberculosis polifarmacorresistente tanto en los países industrializados cuanto en los países en desarrollo en pacientes infectados por el VIH. El virus per se no causa tuberculosis polifarmacorresistente, pero potencia la diseminación de esta peligrosa enfermedad al acelerar la progresión de la etapa de infección a la de enfermedad.

Objetivos mundiales del control de la tuberculosis

El objetivo global del control de la tuberculosis es reducir la mortalidad, la morbilidad y la transmisión de la enfermedad. Actualmente, la mejor manera de lograrlo es centrándose en los casos nuevos de tuberculosis con baciloscopía positiva, mediante la curación de por lo menos 85% de los casos con baciloscopía positiva detectados y la detección de no menos de 70% de los casos contagiosos nuevos. El VIH torna difícil alcanzar los objetivos respecto de las tasas de detección y curación. Las tasas de curación de 85% en casos de tuberculosis con baciloscopía positiva son casi imposibles de alcanzar debido a la alta mortalidad relacionada con el VIH. El objetivo de 70% en la detección de casos es también imposible de verificar porque aún no se ha hallado un método que permita calcular el número total de tales casos con certeza (para emplearlo en el denominador), en especial en el contexto de una prevalencia del VIH alta.

Implicaciones

Inexorablemente, el VIH pone en evidencia cualquier debilidad en un programa de control de la tuberculosis. Las tasas de detección bajas conducen a una rápida diseminación de la infección y a la enfermedad a partir de los pacientes no tratados. Las tasas de curación bajas, si se combinan con tasas de abandono altas, pueden determinar la rápida aparición y diseminación de cepas farmacorresistentes. Y el control de infecciones ineficaz facilita la rápida, y posiblemente extensa, diseminación institucional de la tuberculosis. Las tasas de tuberculosis por lo general aumentarán pues también crece la prevalencia del VIH. Si la prevalencia del VIH en la población adulta alcanza 5% en un país en desarrollo, la tecnología actual no puede frenar el aumento de casos. Sin embargo, el DOTS puede prolongar la vida de los pacientes individuales, prevenir la farmacorresistencia y atemperar el aumento de los casos. El mayor número de casos es producto del riesgo más alto de tuberculosis activa en los infectados por el VIH, de la existencia de zonas de alto riesgo para la transmisión de la enfermedad y del aumento de las tasas de recurrencia. Finalmente, la prevalencia del VIH alcanzará una meseta, pero con tasas varias veces superiores a las observadas en la era previa al VIH. El control de la tuberculosis en áreas con prevalencia del VIH alta dependerá en gran medida del control de este último.

Referencias bibliográficas

1. Ravignone MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11: S115–S123.
2. De Cock KM et al. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 268:1581–1587.
3. Dye C et al. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282:677–686.
4. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons – Florida and New York, 1988–1991. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40: 585–591.
5. *Global tuberculosis control. WHO Report 2001*. Geneva, World Health Organization, Communicable Diseases, 2001 (documento WHO/CDS/TB/2001.287).
6. Nunn P et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337:627–630.
7. Harries AD et al. Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1998, 92:343–347.

75. ¿Cómo pueden promoverse y sostenerse los servicios de control de la tuberculosis?

T. Frieden¹

Dificultades y ventajas

La lucha antituberculosa eficaz exige un compromiso político y administrativo permanente a nivel nacional y local. Un programa de control eficaz de la tuberculosis debe por lo tanto iniciar, construir y sostener dicho compromiso —una tarea ardua—. La mayor parte de los pacientes tuberculosos no cuentan con recursos económicos y su influencia política es prácticamente nula. Más aún, la enfermedad tiende a aislar a los pacientes; los enfermos de tuberculosis no forman naturalmente asociaciones o grupos de apoyo para presionar por más servicios y recursos. Finalmente, el control de la tuberculosis es una lucha a largo plazo que exige un apoyo continuo.

Alrededor de 2000 millones de personas vivas están infectadas actualmente con el bacilo tuberculoso y es probable que por lo menos 100 millones de ellas desarrollen tuberculosis en algún momento de sus vidas. De tal modo, incluso cuando la diseminación de la tuberculosis pudiese ser completamente frenada y se descubriese una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad en las personas no infectadas, los servicios de control de la tuberculosis serían necesarios por no menos de 40 ó 50 años más.

Además, la epidemia del VIH ha aumentado espectacularmente la carga casuística de tuberculosis, por lo general en países de recursos limitados. Los servicios sanitarios de muchos países en desarrollo están siendo modificados, con lo cual surgen nuevos retos para la lucha antituberculosa. La reforma del sector de la salud puede, en potencia, mejorar la eficacia y aumentar el compromiso comunitario, pero en la práctica, para que funcione eficazmente, suele traducirse en aranceles para el usuario, menores servicios y limitaciones en la capacidad de los programas de lucha contra enfermedades específicas, como el control de la tuberculosis (1).

A pesar de estos retos sustanciales, los programas de control de la tuberculosis presentan varias ventajas. Primero, la tuberculosis es una enfermedad curable y la batalla contra la epidemia de tuberculosis es ganable —a dife-

rencia de muchos otros problemas sociales y sanitarios—. Segundo, los servicios de control de la tuberculosis son sumamente responsables y por ende exigen el aporte de numerosos decisores. Un programa de control de la tuberculosis puede rastrear el número exacto de pacientes examinados, diagnosticados, tratados y curados, efectuar un cálculo razonable de la cantidad de defunciones prevenidas con estas actividades y comunicar esta información a quienes solventan y apoyan el programa. Tercero, el control de la tuberculosis es sumamente eficaz en función de los costos (véase “¿Es el DOTS económico en función de los costos?”, página 281). Cuarto, muchas personas que viven en zonas de prevalencia alta reconocen a la tuberculosis como una causa importante de enfermedad y muerte, y perciben correctamente que los servicios de lucha antituberculosa eficaz son un indicador crítico de buen gobierno. Quinto, la estrategia DOTS puede ejecutarse exitosamente en casi cualquier contexto, ya que depende de intervenciones relativamente simples. Por último, y quizá más importante aún, el DOTS se basa en datos científicos confiables, como los que respaldan la estrategia diagnóstica según se resume en la sección sobre detección de casos de esta obra; en estudios clínicos controlados aleatorizados que demuestran la eficacia de los regímenes terapéuticos acortados prácticos que se revisan en la sección quimioterapia; y en un sistema de comunicación y registro que posibilita la evaluación individual y colectiva para identificar rápidamente los problemas (véase “¿Por qué se necesita un sistema de comunicación y registro y cuál se recomienda?”, página 307).

Promoción de los servicios de control de la tuberculosis

En general, los servicios de control eficaz de la tuberculosis se promueven mejor a nivel nacional mediante un programa antituberculoso que cuente con el apoyo y la dotación de personal adecuados. La estrategia general del programa debe ser establecer políticas técnicas consistentes, realizar el máximo esfuerzo para involucrar y convencer a los cuadros directivos clave sobre la importancia de ejecutar tales políticas y comprometer a los individuos, los grupos y las comunidades extragubernamentales para promover la lucha antituberculosa eficaz. La mayoría de los programas requieren que el gobierno emplee personal, adquiera bienes y equipamiento, y contrate los servicios. Estas funciones se pueden realizar con eficacia solo si dentro del país o área existe un compromiso político y administrativo.

Mantenimiento de los servicios de control de la tuberculosis

El control de la tuberculosis es una batalla a largo plazo. En varios países, el éxito inicial en el control de la tuberculosis lleva a la complacencia, a la sub-

siguiente reaparición de casos y a la aparición y diseminación de farmacorresistencia (2, 3). El término “curva de compromiso en forma de U” se ha empleado para describir el fenómeno de la declinación del interés, el compromiso y el apoyo de la lucha antituberculosa, seguido por un aumento en la carga de la enfermedad como consecuencia de un mal funcionamiento del programa (4). La estrategia más importante para preservar a los servicios de control de la tuberculosis es asegurar que se los ejecute con eficacia y que dicho éxito se documente sistemáticamente y se publicite con amplitud entre quienes asignan los fondos. La ejecución eficaz exige el análisis permanente de los datos del programa para evaluar objetivamente y mejorar en forma continua los servicios. Una estrategia clave es identificar y mantener el apoyo de los electores externos dentro del país. La gestión del sector público suele estar más impulsada por las limitaciones que por los cometidos (5). Para limitar la repercusión de esta tendencia inevitable, los programas deben buscar el apoyo de los individuos, las instituciones y los grupos no gubernamentales. En el caso del control de la tuberculosis, estos incluyen a los individuos y a los grupos interesados en garantizar que los servicios de control eficaz de la tuberculosis permanezcan disponibles. Por lo tanto, los individuos y los grupos fuera del gobierno pueden desempeñar un papel crítico en la promoción y el sostenimiento eficaz de los servicios de control de la tuberculosis.

Finalmente, el establecimiento y mantenimiento de servicios de control de la tuberculosis de alta calidad refleja un liderazgo nacional efectivo y un compromiso con la salud de la población.

Referencias bibliográficas

1. Bosman MC. Health sector reform and tuberculosis control: the case of Zambia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:606–614.
2. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:745–749.
3. Frieden TR et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine*, 1993, 328:521–526.
4. Reichman LB. The U-shaped curve of concern. *American Review of Respiratory Disease*, 1991, 144:741–742.
5. Wilson JQ. *Bureaucracy*. New York, Basic Books, 1989.