



Prevenció i tractament de la tuberculosi

Segons dades del Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi, l'any 2000 a Catalunya es van registrar 1.722 casos de tuberculosi, que suposen una taxa d'incidència anual de 27,9 casos per 100.000 habitants (*BEC*, 23, 53-54, 2002). Tot i que el nombre de casos ha disminuït respecte de l'any anterior, la incidència de tuberculosi al nostre medi és encara molt elevada i, a més, el nombre de casos de tuberculosi bacil·lífera gairebé no s'ha modificat. Aquest fet subratlla la necessitat de diagnosticar els nous casos de manera precoç i la importància d'instaurar un tractament adequat.

Característiques epidemiològiques i clíniques

A la darreria dels anys vuitanta a tot el món el nombre de casos de tuberculosi va augmentar de manera considerable, i va assolir un màxim l'any 1992, amb una taxa d'incidència a Catalunya de 51,9 casos per 100.000 habitants (*BEC*, 5, 49-51, 2001). L'epidèmia de sida, la immigració i la manca de serveis sanitaris adequats van ser els principals causants d'aquest ressorgiment de la tuberculosi, i de la selecció i transmissió de bacils resistents als fàrmacs. Des d'aleshores, la identificació i el tractament correcte dels pacients, especialment d'aquells amb risc de no complir el tractament indicat, han permès de reduir-ne la incidència. Actualment, però, més d'un terç de la població de

tot el món està infectada pel bacteri; cada any s'enregistren vuit milions de nous casos i prop de dos milions de morts (*JAMA*, 282, 677-686, 1999).

Habitualment, la tuberculosi es transmet per via aèria, segons el nombre de bacteris excretats i la durada i la proximitat de l'exposició. D'entre les persones seronegatives pel VIH, prop d'un 30% dels fortament exposats s'infecten; la conversió de la prova cutània de la tuberculina (PT), indicadora de la infecció, es produeix al cap de 6 a 8 setmanes. Un 5% de les persones amb infecció latent, i per tant amb PT positiva, a causa d'un equilibri precari entre l'hoste i el patògen, desenvolupen la malaltia activa en els dos anys següents de la infecció, i un altre 5% tenen la malaltia activa més de dos anys després de la infecció. Tot i que sembla que un alt percentatge dels casos de tuberculosi activa es produeix per reactivació d'una infecció latent, la infecció exògena continua sent molt important en nombroses zones socialment deprimides, afectant a individus no infectats (PT negativa), als infectats o no que s'exposen a repetides o intenses infeccions, i en els pacients molt immunodeprimits, els quals es poden reinfectar de manera exògena amb una nova soca de *M. tuberculosis* (*N Engl J Med*, 345, 189-200, 2001).

La tuberculosi pot cursar amb símptomes sistèmics —febre, sudoració nocturna, anorèxia, pèrdua de pes i debilitat— i específics de localització pulmonar

(en un 80-84% dels casos) —tos, dolor pleural i hemoptisi— o extrapulmonar (limfàtica, pleural, òssia o articular). És una malaltia de declaració obligatòria.

Estratègia del tractament

Per al tractament adequat de la tuberculosi cal una estratègia global que inclogui no sols l'atenció mèdica del pacient, sinó també la protecció de la salut pública. A tal fi, cal assegurar l'adhesió al pla de tractament, prevenir l'aparició de resistències indicant un tractament correcte i ajudant a complir-lo fins al final, coordinar i controlar els contactes, vigilar els patrons de resistència a la comunitat, educar el pacient i identificar possibles epidèmies (*Lancet*, 359, 775-780, 2002).

Quan se sospita o es confirma el diagnòstic de tuberculosi activa, cal aïllar el pacient bacil·lífer durant les primeres setmanes en una habitació individual assolellada i ventilada. Isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) i estreptomina (S) es consideren fàrmacs de primera línia per al tractament de la tuberculosi (vegeu la taula 1). Altres, com el PAS, la capreomicina, la kanamicina, les quinolones (ofloxacina, ciprofloxacina o levofloxacina), la claritromicina, la cicloserina o la protionamida, només s'empren en aquells pacients que no toleren els primers, quan apareixen bacils amb resistències primàries a fàrmacs, o bé quan els pacients han recaigut després d'un tractament incorrecte i presenten bacils amb resistències adquirides. Per això cal sol·licitar un estudi de resistències abans d'indicar un tractament definitiu, que no modificarà l'inicial fins a disposar del resultat d'aquest, d'acord amb el qual s'adaptarà la teràpia. Els malalts que inicien un tractament antituberculos amb fàrmacs de segona línia, disposen de l'última oportunitat de curar-se i de deixar de transmetre la malaltia a la comunitat. Atès que aquest tractament és més complex de manejar que l'habitual, que acostuma a durar uns 18-24 mesos i que sovint causa intoleràncies importants i reaccions tòxiques greus, ha de ser sempre indicat i supervisat per un equip amb experiència suficient.

Per al tractament de la tuberculosi en pacients immunocompetents, actualment es recomana una pauta de 6 mesos: H + R + Z els dos primers mesos, seguits d'H + R els quatre mesos següents. Cal prendre els fàrmacs al matí i en dejú. Les

associacions a dosis fixes d'H + R, i d'H + R + Z milloren l'adhesió del pacient al pla terapèutic. En absència de resistències, amb aquesta pauta s'aconsegueix el guariment de gairebé tots els casos, amb una taxa de recidiva inferior a un 3%. Les pautes intermitents, consistents a administrar la H + R dues o tres vegades per setmana durant els quatre mesos posteriors al període inicial, han mostrat una eficàcia similar. Poden estar indicades en pacients amb problemes de compliment, però cal fer-ne una supervisió molt estricta.

Per als pacients infectats pel VIH, els que provenen de zones d'elevada resistència a la H o els que han estat contagiats per un cas índex, amb bacils resistents a fàrmacs o mal complidor del seu tractament, cal afegir E o S durant la primera fase del tractament i aquesta pauta no es modificarà fins que es disposi dels resultats de l'antibiograma sol·licitat a l'inici. Si no es pogués disposar d'aquest antibiograma, el tractament inicial es mantindrà fins que l'esput es negativitzi, o bé fins que es constati una millora clínica notable. El tractament quàdruple mínim haurà de ser de dos mesos. Es recomanen les pautes sense R en pacients amb sida tractats amb antiretrovirals inhibidors de la proteasa o inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa, perquè l'administració concomitant d'aquests fàrmacs pot donar lloc a una disminució de l'eficàcia dels antiretrovirals i a un augment de la toxicitat de la R. La rifabutina podria ser una alternativa en aquests pacients, però cal evitar-ne l'administració concomitant amb ritonavir o amb delavirdina. Si no es pot emprar la H o la R, s'ha d'allargar la durada fins els 12-18 mesos, segons els fàrmacs utilitzats. En cas d'afectació del SNC, sistema osteoarticular, i de tuberculosi miliar també es recomana allargar-ne la durada.

Durant el tractament cal fer un **seguiment** clínic, radiològic i bacteriològic, i vigilar l'aparició d'efectes adversos (vegeu la taula 1). A tal fi, es recomana fer analítiques hepàtiques i renals i un hemograma, determinar la uricèmia (durant el tractament amb Z), i vigilar l'agudesa visual i la percepció dels colors (amb E). L'indicador més fiable d'una pauta adequada és la negativització de l'esput en un termini de 2 mesos. La majoria dels fracassos del tractament es deuen a la ingesta irregular dels fàrmacs prescrits, que afavoreix l'aparició de resistències. Cal comprovar de manera explícita que els medicaments prescrits es prenen correctament (*JAMA*, 279, 943-948, 1998).

Profilaxi antituberculosa

Actualment la quimioprofilaxi secundària s'anomena tractament de la infecció latent (TIL). Està indicada en tots els individus infectats (PT positiva) en els quals la relació entre el benefici (en termes de prevenció de la tuberculosi) i el risc (per toxicitat farmacològica) sigui favorable. Per tant, les principals indicacions del TIL són aquells individus amb alt risc d'emmalaltir de tuberculosi: pacients amb sida, silicosis, diabetis de tipus 1, tumors limfàtics, leucèmies, gastrectomia, desnutrició greu, immunodeficiència per malaltia o per tractament, en els convertidors de la PT, i en els individus joves de menys de 21 anys, que solen estar recentment infectats, en els que presenten lesions radiològiques fibròtiques i no han fet tractament específic anterior. També està indicat en aquells professionals que si emmalalteixen de tuberculosi, tenen gran poder de contagiar, com professorat, personal sanitari, puericultors, gent gran o malalts, conductors de vehicle d'ús públic, prostitutes, perruquers, entre d'altres; en aquests casos l'edat límit per indicar el TIL són els 35 anys. Abans d'iniciar la profilaxi, s'ha de descartar una tuberculosi activa, per això el requisit mínim és disposar d'una radiografia de tòrax que no presenti lesions suggeridores de tuberculosi.

Atès que el pacient recentment infectat té una població de bacils reduïda, aquest és l'únic cas en què està justificada l'administració d'un sol fàrmac. La **H** és el fàrmac amb eficàcia més ben demostrada per a la profilaxi de la tuberculosi i s'administra durant 6 mesos (5 mg/kg al dia, dosi màxima de 300 mg al dia, tant en adults com en infants). La toxicitat de la H s'incrementa amb l'edat, de manera que és pràcticament nul·la en menors de 20 anys i bastant baixa en els menors de 35 anys; també s'incrementa amb el consum d'alcohol i en els malalts hepàtics. Si no es fa quimioprofilaxi, el risc de desenvolupar una tuberculosi greu (fins i tot tuberculosi miliar i meningitis tuberculosa) és especialment elevat en lactants, infants fins a 6 anys i adolescents.

En les persones en contacte estret (de 6 hores diàries o més) amb un malalt bacil·lífer, amb PT negativa, cal indicar el tractament de la infecció probable (TIP), fins ara quimioprofilaxi primària, amb les mateixes dosis d'H, durant el temps que estigui en contacte amb el malalt i aquest sigui bacil·lífer, com a mínim dos mesos. Transcorregut aquest

temps, es repeteix la PT i si és negativa se suspèn el tractament; però si és positiva cal fer una radiografia de tòrax per tal de descartar una tuberculosi i es mantindrà el tractament fins a completar una pauta de TIL.

Per a la profilaxi de la tuberculosi en **pacients amb sida**, es recomana tractar els pacients amb PPD positiu o negatiu (sovint tenen anèrgia cutània) però amb clara sospita de risc. Es recomana la **isoniazida** (300 mg al dia) durant 12 mesos, sempre que no hi hagi contraindicacions. En aquests pacients la combinació de rifampicina i pirazinamida durant 2-3 mesos pot ser una alternativa.

El principal inconvenient del TIL és que els pacients, i també alguns metges, no creuen necessari fer un tractament tan prolongat sense estar malalt. Habitualment l'inicien, però aviat l'abandonen. Per tal d'incrementar l'adhesió al TIL s'han utilitzat tractaments de menys durada, alguns dels quals han mostrat una eficàcia preventiva similar a la H, tot i que no es disposa del seguiment a tan llarg termini com amb la H. L'associació de P + Z durant dos mesos s'ha mostrat eficaç en pacients amb sida, però en la població general sembla ser més tòxica que altres pautes. També es poden recomanar la R + H durant 3 mesos, o bé la R en substitució de la H en casos d'intolerància a aquest fàrmac o quan el cas índex tingui bacils resistents a la H.

Conclusió

En els darrers 20 anys hem assistit a un ressorgiment de la tuberculosi a tot el món, sobretot a causa de l'epidèmia de sida i les migracions. Tot i que la identificació i el tractament dels pacients de risc n'ha disminuït el nombre de casos, al nostre medi la incidència és encara molt elevada i la seva eradicació continua sent un repte per al sistema sanitari. El diagnòstic precoç, el tractament adequat dels pacients que en faciliti el compliment, i la identificació i el tractament de la infecció latent (TIL) dels contactes i d'altres persones infectades de risc, així com el tractament de la infecció probable (TIP) en individus exposats a contagi, són mesures prioritàries. A tal fi, són essencials els programes de prevenció de la tuberculosi per garantir la vigilància dels casos, afavorir l'educació i facilitar la tasca dels clínics per assolir aquests objectius.

Taula 1. Fàrmacs de primera línia per al tractament de la tuberculosi.

Fàrmac i via	Dosi diària	Efectes adversos i comentaris
Isoniazida (H) per via oral	5 mg/kg (màx. 300 mg) nens, 5-10 mg/kg	Hepatotoxicitat: ↑ transaminases en un 10-20% i hepatopatia en un 0,8-2% dels tractats. Els efectes neurològics de la isoniazida es poden prevenir amb 10-50 mg al dia de piridoxina; si es desenvolupa polineuritis, es recomana una dosi de 100-200 mg al dia de piridoxina.
Rifampicina (R) per via oral	10 mg/kg (màx. 600 mg) nens, 10 mg/kg	Molèsties gastrointestinals i afectació hepàtica (menys d'1,1% dels pacients). Nefrotoxicitat aguda associada a anèmia hemolítica i trombocitopènia; quadre pseudogripal. Tenyeix l'orina, la suor i les llàgrimes de color taronja. És un potent inductor enzimàtic; pot disminuir o suprimir l'efecte d'altres fàrmacs administrats de manera concomitant amb antiretrovirals, contraceptius, anticoagulants orals, corticoides i sulfonilurees.
Pirazinamida (Z) per via oral	35 mg/kg (màx. 2 g) nens, 30 mg/kg	Hiperuricèmia per bloqueig de la secreció tubular d'urats; cal determinar l'àcid úric en sang. Ocasionalment afectació hepàtica, alteracions gastrointestinals, artràlgies i exantema.
Etambutol (E) per via oral	15-25 mg/kg (màx. 1,5 g) no es recomana en nens	Neuritis òptica; cal advertir els pacients que notifiquin immediatament una pèrdua d'agudes visual o de la capacitat de diferenciar els colors vermell i verd. Cal reduir-ne la dosi en cas d'insuficiència renal.
Estreptomícina (S) per via i.m.	10-15 mg/kg (màxim 1 g)	Alteració vestibular, i menys sovint auditiva, de vegades irreversibles. Cal reduir-ne la dosi en cas d'insuficiència renal.

Per a més informació, podeu consultar:

- http://www.gencat.es/sanitat/portal/cat/toc_tuberculosisi.htm
- Castell E, Cereceda M, Garcés FJ, Gayán S, Sánchez S. Terapèutica i quimioprofilaxi de la tuberculosi pulmonar. A: Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Recomanacions sobre l'ús d'antimicrobians en l'atenció primària. 4a ed. Barcelona: EdiDe; 2001. p-141-163.
- Domínguez A, Alcaide J, Trilla A, Broquetas JM, Verger G, Prats G. Prevenció i control de la tuberculosi als centres sanitaris. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona, 1997.

Data de redacció: **setembre de 2002**

En el proper número: **Hipertiroidisme: malaltia de Graves. Fentanil oral transmucosa.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Amb la col·laboració del Dr. José Alcaide

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)