



Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN
TUBERCULOSA EN LA REPÚBLICA DE FILIPINAS.**

EXPERIENCIA DE COOPERACIÓN CON LA ASOCIACIÓN PHILEOS.

Analysis of the characteristics of tuberculosis infection in Republic of the Philippines.
Cooperation experience with the Phileos association.

AUTORA: MARÍA PEMÁN CASTELLANO

DIRECTORA: DRA. ISABEL FITENI MERA

CODIRECTORA: DRA. ESTHER MORENO ROMEA

Departamento de Medicina Interna
2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO	6
3. MATERIAL Y METODOS	7
4. RESULTADOS	9
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	9
4.2. FILIPINAS	11
4.2.a. Sistema sanitario Filipinas	12
4.2.b. Proyecto de erradicación de la OMS	13
4.2.c. Impacto COVID-19	15
4.3. TUBERCULOSIS	17
4.3.a. Generalidades de la tuberculosis	17
4.3.b. Características de la tuberculosis en Filipinas y en España	19
4.3.b.1. Relación entre la tuberculosis y la edad	19
4.3.b.2. Relación de la tuberculosis con la nutrición	20
4.3.b.3. La tuberculosis según el área geográfica	20
4.3.b.4. Tuberculosis y VIH	21
4.3.b.5. Tuberculosis e inmigración	22
4.3.c. Clínica	23
4.3.c.1. La tuberculosis pulmonar	23
4.3.c.2. La tuberculosis extrapulmonar	23
4.3.c.3. Las características de la clínica en Filipinas	24
4.3.d. Diagnóstico.	24
4.3.d.1. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis	25
4.3.d.2. Diagnóstico de la infección latente de la tuberculosis	27
4.3.d.2. Diagnóstico radiológico de la tuberculosis	29
4.3.e. Tratamiento	30
4.3.e.1. Tratamiento de la infección latente tuberculosa	31
4.3.e.2. Tratamiento de coinfección de TB y VIH	31
4.3.e.3. Resistencia al tratamiento de la tuberculosis	32
4.3.e.4. Control del tratamiento de la tuberculosis	34
4.3.e.5. Vacuna de la tuberculosis	34
5. DISCUSIÓN	36
5.1. CASOS CLÍNICOS MISIÓN PHILEOS: DIFERENCIAS CLÍNICAS CON ESPAÑA	38
6. CONCLUSIONES	41
7. BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

La tuberculosis sigue teniendo una alta incidencia en los países menos desarrollados, de manera que la OMS fomenta la aplicación de protocolos para su erradicación. En dicho contexto, el objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es exponer las características del desarrollo de la enfermedad en Filipinas y sus diferencias con las de España. Y ello, atendiendo a los estudios académicos que se citan, así como a la experiencia personal durante mi estancia en la misión de Phileos en Filipinas. En primer lugar, se enmarca la situación de Filipinas dentro de los protocolos de la OMS, para una mejor comprensión de las diferencias existentes entre los dos países, que se explican en segundo lugar. En concreto se analizan de forma comparativa, los factores epidemiológicos como los principales factores de riesgo de la tuberculosis o la población más vulnerable, las formas clínicas más frecuentes, además de las pruebas diagnósticas y el tratamiento correspondiente. Como circunstancia extraordinaria se describe el impacto de la pandemia del COVID-19 en la epidemiología de la tuberculosis y sus posibles repercusiones en el futuro. Y, por último, se exponen algunos aspectos relevantes constatados en la misión de Phileos con relación a las deficiencias del sistema público y a la importancia del papel de las organizaciones sin ánimo de lucro.

Palabras clave: "Tuberculosis" "*Mycobacterium tuberculosis*" "Filipinas" "España"

ABSTRACT

Tuberculosis continues to present a high incidence in less developed countries, so the WHO supports the application of protocols for its eradication. Within this context, the objective of this Final Degree Project is to expose the characteristics of the development of the disease in the Philippines and its differences with Spain that derive from both academic studies and personal experience during my stay in the mission of Phileos in this country. With this aim, at first we analyze the situation in the Philippines that is framed within the WHO protocols for a better understanding of the differences between the two countries, which are explained in a second place. Specifically, the main risk factors for tuberculosis, the most vulnerable population, the main clinical forms, in addition to the diagnostic tests and the corresponding treatment, are analyzed in a comparative way. Within this same context, the impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiological data of tuberculosis and its possible repercussions in the future are described. Finally, some relevant aspects found in the mission on the deficiencies of the public system and the importance of the role of non-profit organizations are exposed.

Key words: "Tuberculosis" "*Mycobacterium tuberculosis*" "Philippines" "Spain"

1. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por una bacteria del complejo de *Mycobacterium tuberculosis*. Se transmite por vía respiratoria y el contacto estrecho incrementa el riesgo de contagio. Esta bacteria afecta principalmente al pulmón y solo un 33% de los pacientes manifiestan clínica extrapulmonar (1).

La tuberculosis es una enfermedad transmisible contagiosa que constituye una importante causa de mortalidad. Supone una de las diez primeras causas a nivel mundial y la principal debida a un solo agente infeccioso (2).

Respecto a la situación científica actual, la tuberculosis ha sido objeto de una continua labor de investigación por su gran impacto sanitario. Desde 1997, la OMS publica informes sobre la tuberculosis recogiendo los datos estadísticos de cada país, cuyo objetivo principal es proporcionar una evaluación completa y actualizada de la epidemia de tuberculosis en el mundo, así como del progreso en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Resulta difícil establecer las tasas de incidencia y prevalencia reales en el mundo, debido a que ciertos países disponen de programas de control poco eficaces y a que los casos declarados, con frecuencia representan solo una parte de la verdadera incidencia. Esto ocurre principalmente en los países en vías de desarrollo, dado que un porcentaje significativo de la población carece de acceso a los sistemas de salud (3).

No obstante, a pesar de todos los esfuerzos, según los datos publicados por la OMS, la magnitud de la enfermedad de la tuberculosis sigue siendo alta, especialmente en países en vías de desarrollo. El último informe publicado por la OMS en el año 2019 (2) estimó que 10 millones de personas en el mundo enfermaron de tuberculosis, por lo que se considera un problema de salud pública.

Desde el punto de vista demográfico, la tuberculosis se distribuye de forma muy desigual a nivel mundial; en concreto, Asia Sudoriental representa el 44% de los casos, África el 24% y el Pacífico Occidental el 18%. Hay ocho países que representan dos tercios del total mundial: India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Filipinas (6%), Pakistán (6%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) y Sudáfrica (3%). Los países con mayor número de casos son India, China y Rusia (2).

Dentro de este contexto, Filipinas tiene sus propias peculiaridades en cuanto a la evolución de la tuberculosis respecto a los países desarrollados como España. Se trata de un país con 107 millones de personas, y una alta incidencia de la tuberculosis de 554/100.000 habitantes, tal como refleja el informe de la OMS de 2018. Dicho informe lo sitúa como uno de los países con mayor incidencia del mundo después de Sudáfrica. Frente a estos datos, y de acuerdo con el informe de la OMS del año 2017, en España representaba un total de 9,43/100.000 (4).

Dada la alta incidencia mundial de la tuberculosis que supone un problema de salud pública, la OMS celebró su primera conferencia ministerial mundial en 2017 en la que elaboró una declaración política incluyendo los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) y la Estrategia Fin de la Tuberculosis para poder acabar con esta epidemia antes del 2035 (2).

Entre los problemas advertidos por la OMS para erradicar la tuberculosis, se encuentra su farmacorresistencia. Según los datos recabados en el año 2019, se detectaron y notificaron a nivel mundial un total de 206.030 casos de personas con tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina, lo que supuso un aumento del 10% respecto al año 2018 (4).

En este contexto, la pandemia de COVID-19 ha supuesto un factor adicional cuyo alcance se desconoce, y constituye un motivo de preocupación por su posible influencia negativa en la tuberculosis (5) tal como se pone de manifiesto en la carta al editor publicada por Ana Ría Sayoa et al en el año 2020.

Por tanto, la tuberculosis constituye un problema sanitario de primera importancia y su estudio deriva de mi interés personal como consecuencia de nuestra estancia en la misión de la ONG Phileos en febrero de 2020, cuya actividad de cooperación tiene por objetivo reforzar la asistencia sanitaria a la población filipina más desfavorecida.

Durante dicha estancia pudimos comprobar la importancia sanitaria de la tuberculosis en Filipinas, dado que tuvimos la oportunidad de atender a pacientes con una clínica compatible con el diagnóstico de tuberculosis como tos, fiebre y sudoración nocturna y de observar la gran diferencia de expresión clínica con relación a la de la tuberculosis en España. Así mismo, pudimos percibir la diferencia de recursos sanitarios entre ambos países, la influencia de la prevalencia de la enfermedad en la interpretación de las pruebas diagnósticas y cómo condiciona el seguimiento médico a esta situación.

Todo ello despertó mi interés en profundizar sobre las características de la tuberculosis en Filipinas respecto a las de España, sobre los aspectos actuales de la enfermedad como las repercusiones que pueda conllevar la pandemia del COVID-19, así como en el tipo de asistencia desarrollada durante la misión.

Por ello, además de un análisis bibliográfico y académico de los estudios publicados, el trabajo pretende exponer, en el marco de las características especiales de la tuberculosis en la población de Filipinas, cómo mejorar una sospecha clínica precoz en el propio entorno social y familiar, que permita ayudar a conseguir los objetivos de la OMS en relación con la erradicación de la tuberculosis.

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las características de la tuberculosis en la población de Filipinas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las principales diferencias de la tuberculosis entre la población de Filipinas y la de España.
- Comprender los objetivos y proyectos de la OMS para controlar y erradicar la tuberculosis en los próximos años.
- Describir el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la tuberculosis en Filipinas.
- Conocer el papel de las Siervas de María en Lagonoy (Filipinas) en su trabajo sanitario en la erradicación de la tuberculosis.

3. MATERIAL Y METODOS

Esta revisión sistemática ha seguido la metodología propuesta por el *"Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)"* (6). En primer lugar, para realizar la revisión sistemática se lleva a cabo una búsqueda en la base de datos MEDLINE a través de la interfaz PubMed.

Para ello, se ha empleado el tesauro MeSH del que resulta la siguiente ecuación de búsqueda para seleccionar artículos de la tuberculosis en Filipinas: (*"Tuberculosis/analysis" OR "Tuberculosis/classification" OR "Tuberculosis/complications" OR "Tuberculosis/diagnosis" OR "Tuberculosis/diagnostic imaging" OR "Tuberculosis/diet therapy" OR "Tuberculosis/drug therapy" OR "Tuberculosis/economics" OR "Tuberculosis/education" OR "Tuberculosis/epidemiology" OR "Tuberculosis/etiology" OR "Tuberculosis/legislation and jurisprudence" OR "Tuberculosis/mortality" OR "Tuberculosis/organization and administration" OR "Tuberculosis/pathology" OR "Tuberculosis/physiology" OR "Tuberculosis/prevention and control" OR "Tuberculosis/secondary" OR "Tuberculosis/statistics and numerical data" OR "Tuberculosis/therapeutic use" OR "Tuberculosis/therapy" OR "Tuberculosis/transmission"*) AND (*"Philippines/epidemiology" OR "Philippines/ethnology" OR "Philippines/statistics and numerical data"*)

Y la siguiente ecuación de búsqueda para la selección de artículos sobre la tuberculosis en España: (*"Tuberculosis/complications" OR "Tuberculosis/diagnosis" OR "Tuberculosis/diagnostic imaging" OR "Tuberculosis/diet therapy" OR "Tuberculosis/drug therapy" OR "Tuberculosis/epidemiology" OR "Tuberculosis/mortality" OR "Tuberculosis/prevention and control" OR "Tuberculosis/therapy" OR "Tuberculosis/transmission"*) AND (*"Spain"*)

Con ello se han obtenido 120 y 1.066 resultados respectivamente, y a continuación, se ha procedido a restringir la búsqueda a aquellos artículos en inglés o castellano de los últimos 10 años, y que tienen disponibilidad del texto completo, sin tener en cuenta en la búsqueda el tipo de documento (revisiones, editoriales o meta-análisis).

De esta forma, la búsqueda inicial en PubMed proporciona 44 estudios con relación a la tuberculosis en Filipinas y 111 estudios sobre la tuberculosis en España. Todos ellos pasan a formar parte del objeto de estudio con el que se inicia esta revisión.

Criterios de selección

A partir de las fuentes encontradas y consultadas, se aplican unos criterios de cribado para seleccionar aquellos artículos óptimos para la revisión, de acuerdo con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

- Artículos descriptivos sobre clínica, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en Filipinas y/o España.
- Estudios epidemiológicos de pacientes con tuberculosis según los grupos de edad, sus áreas de residencia y el acceso a la sanidad en Filipinas.

Criterios de exclusión:

- Artículos sobre la tuberculosis en otros países que no sean España y Filipinas.
- Estudios sobre otras enfermedades que no tengan relación con la tuberculosis.
- Estudios duplicados.
- Estudios sobre la tuberculosis en animales.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

En la búsqueda se han obtenido un total de 155 resultados (44 en relación con la tuberculosis en Filipinas y 111 en España). Teniendo en cuenta el título, el resumen, y los criterios de selección, se excluyen 22 artículos, y se seleccionan 20, de los 44 artículos de la primera ecuación de búsqueda (tuberculosis en Filipinas). Tras una lectura completa de estos 20 artículos, se excluyen 7, por cuanto la información que contienen no constituye ninguna aportación al objetivo del trabajo. Además, se revisan las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión, y se realiza una búsqueda manual de la que extraemos 4 artículos. Por tanto, las referencias en relación con la tuberculosis en Filipinas son 17 (13 citas de la búsqueda PUBMED y 4 citas de la búsqueda manual).

En cuanto a los resultados en relación con la búsqueda de tuberculosis en España, se han obtenido 111 artículos. Se siguen los mismos criterios que anteriormente, pero de una forma más estricta, ya que sólo nos interesan artículos para comparar y resaltar los datos de la tuberculosis en Filipinas. De esta manera, se excluyen 96 referencias y se seleccionan 15. Tras su lectura completa y la revisión de sus referencias bibliográficas, se excluyen 9 y se añaden 2. Por tanto, el total de referencias en relación con la tuberculosis en España son 8 (6 citas de la búsqueda PUBMED y 2 de la búsqueda manual).

Se lleva a cabo, además, una búsqueda exhaustiva en la página oficial de la Organización Mundial de la Salud de donde se extraen los siguientes documentos publicados: a) *“El informe sobre la tuberculosis”* (2019), b) el *“Manual of Procedures of the National Tuberculosis Control Program”* (5th edición), c) *“Ficha País de Filipinas”*, d) el *“Global Tuberculosis Report 2019”* y *“Global Tuberculosis Report 2020”*, e) *“Philippines-WHO Country Cooperation Strategy 2017-2022”*, y f) *“Management of Tuberculosis: a Guide to Essential Practice”*.

De esta manera se incluyen finalmente 31 artículos para el presente trabajo (*Figura 1*).

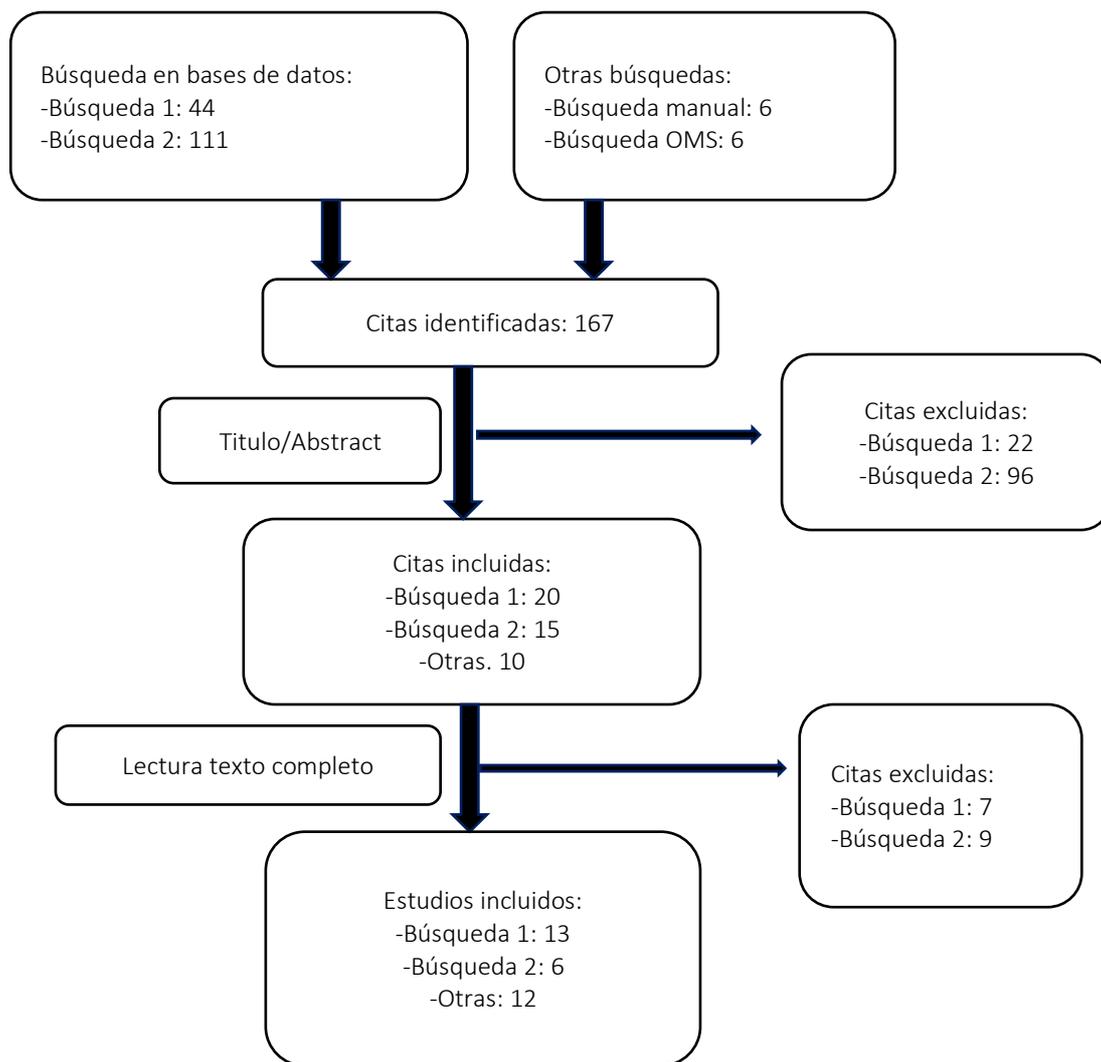


Figura 1: **Resultados obtenidos.** Diagrama de flujo.

4.2. FILIPINAS

Filipinas es un país del Sudeste Asiático, situado en el Océano Pacífico, en concreto sobre el Cinturón o Anillo de Fuego del Pacífico, que reposa sobre varias placas tectónicas en permanente fricción. Esto hace que sea una zona de gran intensidad sísmica y volcánica con alta probabilidad de desastres naturales.

Cuenta con una superficie de 298.170 km², repartida en 7.107 islas, pero solamente 11 de ellas son las que representan el 95% el total de la superficie. La isla más grande es Luzón (105.000 km²), donde se encuentra la capital (Ciudad de Manila), seguida de Mindanao (95.000 km²).

Es el 9º país más poblado de Asia y el 12º del mundo. Cuenta con una población de 109,581,084 de habitantes (Dato actualizado de 2020) y una densidad de 377.16 persona/km² (7). La pirámide poblacional filipina tiene una forma triangular, con un claro predominio de la población joven. Esta es una pirámide típica de los países en desarrollo conocida como pirámide expansiva o progresiva (7).

En Filipinas la esperanza de vida al nacer es de 66 años en hombres y 73 en mujeres. Las probabilidades de morir antes de alcanzar los cinco años representan un porcentaje de 28/1000 y las de morir entre los 15 y los 60 años, de 244/1000 en hombres y de 141/1000 en mujeres.

Estas cifras resultan impactantes si se comparan con los datos estadísticos de un país desarrollado como España, en el que la esperanza de vida en hombres es de 80 años y de 86 en mujeres, las probabilidades de morir antes de los cinco años son de 3/1000, y entre los 15 y los 60 años son de 74/1.000 en hombres y 38/1.000 en mujeres (Datos de la OMS actualizados en 2018) (8).

En cuanto a los indicadores sociales, según la OMS, Filipinas cuenta con una renta per cápita de 7.820 USD y un gasto de salud por habitante de 329 USD. La diferencia de estos datos con los de España también es relevante, ya que ésta cuenta con una renta per cápita de 31.850 USD y gasto en salud por habitante de 2.966 USD (7).

Además, y por lo que se refiere al índice de desarrollo humano (IDH), atendiendo al informe anual de la ONU (2020), de los 187 países totales, Filipinas ocupa el puesto 107 mientras España se sitúa en el puesto 25 (8).

Con relación al sector sanitario, interesa destacar la alta prevalencia de algunas enfermedades, la falta de higiene, las dificultades para acceder a la sanidad en algunas regiones, o los desastres naturales, que además de ser un motivo devastador en cuanto a la calidad de vida, supone un factor de desarrollo para las epidemias.

En cuanto a las enfermedades no contagiosas como las cardiovasculares, pulmonares, el cáncer, y la diabetes, además de ser las más frecuentes, se caracterizan por tener un curso crónico y elevadas tasas de mortalidad.

Y por lo que respecta a las enfermedades infecciosas más frecuentes (tuberculosis, el dengue, el VIH, las enfermedades de transmisión sexual, malaria, rabia...), la tuberculosis es la que mayor índice de mortandad presenta (4).

4.2.a. Sistema sanitario Filipinas

El gobierno de Filipinas cuenta con un departamento ejecutivo de salud (Department of Health -DOH-) responsable de garantizar el acceso a los servicios básicos de salud pública para todos los filipinos mediante la prestación de atención médica de calidad y la regulación de todos los servicios de salud (9).

El sistema sanitario está compuesto tanto por el sector público como por el privado. En cuando al público cuenta con la oficina central, 17 oficinas regionales, y hospitales. Los servicios de salud básicos incluyen los servicios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, que son proporcionados por 2.314 unidades de salud rurales (RHU), y centros de salud (HC), donde la mayoría tienen un laboratorio de microscopía de tuberculosis que ofrece microscopía directa de frotis de esputo (DSSM) o baciloscopia (1).

El Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (NTP), organizado en 1978, es uno de los programas de salud pública que gestiona y coordina la Prevención de Enfermedades Infecciosas del Departamento de Salud del Gobierno (DOH). Su objetivo es desarrollar el protocolo para el control de la tuberculosis en Filipinas, siguiendo las estrategias globales de la OMS y las Normas Internacionales para la Atención de la TB (ISTC).

Las Oficinas Regionales (RO) del Departamento de Salud del Gobierno (DOH) gestionan la tuberculosis a nivel regional. Por su parte, las Oficinas de Salud Provinciales y de Salud de la Ciudad se gestionan a través de sus equipos municipales, que son responsables de los esfuerzos

de control de la TB en provincias y ciudades. Los servicios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis cuentan con instalaciones de la salud pública, como centros de salud y hospitales, además de otras instalaciones como clínicas escolares, hospitales militares, clínicas de prisiones o cárceles (1).

Para mejorar la detección de casos de tuberculosis, el Programa Nacional de Control (NTP) fortaleció sus vínculos con la Coalición contra la Tuberculosis de Filipinas (una ONG de personas e instituciones privadas) mediante una combinación público-privada para reforzar la red del sistema sanitario (9).

Cabe destacar la colaboración de las organizaciones no gubernamentales que tienen un acuerdo con la NTP, y entre ellas la Coalición Filipina Contra la Tuberculosis (PhilCAT) y la Sociedad Filipina de Tuberculosis, Inc. (PTSI).

El último Plan Estratégico de la NTP fue el Plan de Acción de Filipinas para el Control de la Tuberculosis 2010-16 o PhilPACT. En este plan se recogen las metas de impacto para supervisar el progreso de la aplicación de la Estrategia Fin de la Tuberculosis. Estas medidas están mejorando la situación respecto a la década de los años 90 (7).

4.2.b. Proyecto de erradicación de la OMS

La erradicación de la tuberculosis en el mundo se encuentra entre los objetivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde 1997 publica un informe anual sobre la enfermedad que recoge una evaluación completa y actualizada de la epidemia de tuberculosis y de los progresos logrados (4).

En 2017, se celebró por primera vez una conferencia mundial sobre la tuberculosis, organizada por la OMS y el gobierno de Rusia. Su documento final recogía una declaración política acordada por todos los Estados Miembros de las Naciones Unidas, en la que se reafirmó el compromiso para poner fin a la epidemia de la tuberculosis en el 2030 dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) en el marco de la “Estrategia Fin de la Tuberculosis” de la OMS, donde se establecen metas intermedias y metas finales.

Las metas finales establecidas para 2030 son reducir en un 90% el número de muertes por tuberculosis y en un 80% la tasa de incidencia de la enfermedad en comparación con las cifras de

2015. Y las metas intermedias para 2020 consistían en reducirlas en un 35% y en un 20% respectivamente (2)(8).

Uno de los obstáculos advertidos por la OMS para alcanzar su erradicación, es el abandono del tratamiento por su alto coste y la alta tasa de farmacorresistencia. Para garantizar un programa eficaz, la OMS establece entre sus objetivos reducir el coste del tratamiento y garantizar su seguimiento mediante la observación directa de la toma de medicamentos de segunda línea y el apoyo durante períodos de hasta 24 meses.

En el último informe mundial sobre la tuberculosis publicado por la OMS se informa de una encuesta nacional realizada por los centros de salud sobre los costes a los que se enfrentan los pacientes con tuberculosis entre 2016 y 2019 (2). En relación con los 14 países (entre ellos 7 con alta carga de tuberculosis) que cumplimentaron dicha encuesta, se concluye que un porcentaje entre el 27% y el 83% de los pacientes con tuberculosis se enfrentaba a unos costes inasumibles.

En cuanto a las metas intermedias de la “Estrategia Fin de la Tuberculosis” que se recogieron en el año 2020, se obtienen los resultados que se exponen a continuación.

En primer lugar, la reducción de la tasa de incidencia de la tuberculosis a nivel mundial fue del 2% anual en el periodo 2017-2018, y la disminución acumulada entre 2015 y 2018 del 6,3%. Estos datos quedan muy lejos de la meta intermedia de reducción del 20% fijada para el año 2020.

En segundo lugar, la disminución de la tasa de letalidad fue del 11% entre 2015 y 2018, muy por debajo del 35% que marcaba la meta intermedia (2).

Se puede concluir que muchos de los países con alta prevalencia están lejos de alcanzar las metas establecidas. De acuerdo con el dictamen de la OMS, se necesitan avances tecnológicos para que la disminución anual de la tasa de incidencia mundial de la tuberculosis pueda acelerarse a un promedio del 17% al año. Entre las prioridades para alcanzar estos objetivos destaca la de conseguir una nueva vacuna (10) que reduzca el riesgo de infección, un nuevo tratamiento farmacológico que reduzca el riesgo de desarrollar la enfermedad en los 1700 millones de personas que ya tienen infección latente, pruebas diagnósticas rápidas que se puedan realizar en el lugar de consulta, pautas más sencillas de tratamiento y asegurar su finalización (2).

4.2.c. Impacto COVID-19

A lo largo de la historia las epidemias han estado fuertemente relacionadas con el grado de desarrollo social y económico de cada área geográfica. De esta manera, en las zonas más pobres se detecta una mayor incidencia de las mismas que incluso conlleva, como efecto colateral, el empeoramiento de otras enfermedades. En cambio, en las zonas con mayor crecimiento económico las epidemias tienen menores repercusiones.

Por una parte, la fuerte correlación entre las epidemias y su afectación según la zona geográfica se pone de manifiesto en los datos estadísticos de tuberculosis en Europa occidental y América del Norte a principios del siglo XX. Cifras que mejoraban junto al incremento de ingresos, la mejor calidad de vida, la higiene y la nutrición (3).

Y, por otra parte, la aparición de nuevas enfermedades infecciosas favorece el aumento de los casos de tuberculosis como ocurrió durante la epidemia del SIDA a finales del siglo XX cuando empeoraron las estadísticas de tuberculosis (5).

En el marco actual, la OMS ha previsto un empeoramiento en las cifras de mortalidad por tuberculosis como consecuencia de la pandemia COVID-19 (3). El estudio Stop TB Partnership (3) (11) estima que la pandemia COVID-19 podrá causar 6.3 millones de casos adicionales de TB a nivel mundial entre 2020 y 2025.

De acuerdo con la carta al editor publicada por Chiang C-Y et al (12) se produjo una disminución inmediata del 78,7% en la notificación semanal de casos de tuberculosis, después de finalizar la cuarentena comunitaria, derivada de la reasignación de los servicios sanitarios al COVID-19. Tal como se expone en dicha carta, en Filipinas la cuarentena comunitaria comenzó en Manila el 15 de marzo de 2020, y posteriormente se implementó en la mayor parte del país. Durante este periodo de tiempo, la prioridad de los servicios de salud se trasladó a hacer frente a la pandemia del COVID-19, y se interrumpió la declaración activa de los casos de tuberculosis y el seguimiento del tratamiento (12). Además, como resultado de las medidas de prevención después de finalizar la cuarentena, un porcentaje elevado de pacientes con tuberculosis dejó de acudir a los centros sanitarios por temor a un posible contagio de coronavirus.

Según el documento publicado por la OMS, la reducción de los casos notificados fue en torno al 25-30% en comparación con el mismo período de 6 meses del año 2019 (3). Este dato ha

suscitado gran preocupación ya que supone un descontrol de la epidemia de tuberculosis no solo en Filipinas sino a nivel mundial.

En concreto, de acuerdo con el estudio publicado por D. Visca et al (13), el riesgo de muerte en los pacientes con tuberculosis coinfectados con COVID-19 en Filipinas es 2,17 veces mayor respecto del que tienen los que no están coinfectados. Y la tasa de recuperación en estos pacientes es un 25% menor que la de los no coinfectados con COVID-19, con un tiempo de recuperación más largo.

Este empeoramiento se explica por diferentes razones. Entre ellas, cabe resaltar una mayor exposición de la enfermedad en los hogares durante el confinamiento, un empeoramiento de los resultados del tratamiento por la falta de seguimiento y el abandono del mismo, además de un incremento del nivel de pobreza. Todo ello derivado del confinamiento comunitario que ha superado los efectos positivos del mayor distanciamiento social.

A fin de paliar los efectos del COVID-19 sobre la tuberculosis, la Oficina Regional del Pacífico Occidental de la Organización Mundial de la Salud propuso unas determinadas estrategias para abordar desafíos en la prevención y la atención de la tuberculosis en esta era. En el documento se proponía el suministro de medicamentos de 1 mes a los pacientes, reduciendo la necesidad de visitas semanales a los centros de salud, además de otras normas para adaptar el programa de tuberculosis a la situación actual (12).

Sin embargo, a pesar de las nuevas medidas, las previsiones sobre el impacto en la tuberculosis son devastadoras. La pandemia de COVID-19 ha dado lugar a una situación de emergencia de sanidad pública y pone en riesgo no solo los objetivos de erradicar la tuberculosis en 2030, sino también la pérdida de los efectos logrados hasta ahora.

4.3. TUBERCULOSIS

4.3.a. Generalidades de la tuberculosis

La *Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria aerobia fina, no esporógena, bacilar, que mide 0,5 por 3 mm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, no suele captar el colorante de Gram (es decir, son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido, una propiedad que los caracteriza como bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR). Esta resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados. Esta estructura es causa de la escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran la mayor parte de los antibióticos (14).

Otra molécula que también forma parte de la pared de las micobacterias es el lipoarabinomano, que favorece la supervivencia de la *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos, lo que caracteriza a la fase de latencia (14).

Este microorganismo se transmite casi siempre desde un paciente con TB pulmonar contagioso a otras personas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en aerosol. Cualquier persona que entre en la habitación puede inhalar estos microorganismos. Si los microorganismos establecen colonias en los pulmones de la persona que los inhala y comienzan a multiplicarse, se dice que la persona ha adquirido una infección tuberculosa (9).

Se ha demostrado que los pacientes bacilíferos cuyos esputos contienen BAAR visibles son los que más favorecen la propagación de la infección. Por tanto, el riesgo de adquirir la enfermedad depende principalmente del contacto con estos pacientes. Sin embargo, el riesgo de enfermar depende, sobre todo, de factores endógenos como la inmunidad.

Si tras la infección, el paciente presenta clínica de tuberculosis se define como tuberculosis primaria (Foco de Ghon) que consiste en la presencia de un área inflamatoria granulomatosa en el parénquima pulmonar detectable en la radiografía de tórax. En las zonas con alta incidencia de tuberculosis, esta forma de la enfermedad se observa, sobre todo en niños, por la inmadurez de su sistema inmune, y en personas con deterioro de la inmunidad (Infección por VIH, desnutridos,

pacientes oncológicos, entre otros). La tuberculosis pulmonar puede evolucionar a enfermedad en un corto plazo de tiempo y puede presentarse de forma grave y diseminada (14).

Cuando la infección se adquiere en adultos, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección de forma latente. Tras un tiempo, puede reactivarse, debido al deterioro de la inmunidad del paciente, dando lugar a una tuberculosis secundaria. En esta forma de enfermedad se forma con frecuencia la cavitación pulmonar que contiene abundantes bacilos que se eliminan por la tos, dando lugar a un mayor riesgo de transmisión a los contactos. De tal manera, la tuberculosis secundaria se caracteriza por ser más contagiosa que la primaria.

Por lo común la formación de cavitaciones suele estar localizada en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores. En las primeras fases evolutivas de la enfermedad la clínica es inespecífica y típica de la tuberculosis. Las formas extensas de la enfermedad pueden producir hemoptisis, disnea, incluso el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto.

Además, la edad, el tabaco, las drogas, el alcohol, la desnutrición, la inmunosupresión o comorbilidades como la infección por VIH, la diabetes mellitus, o enfermedades pulmonares como la silicosis o cáncer, son factores de riesgo que incrementan las posibilidades desarrollar la enfermedad por condicionar una disminución en la inmunidad del huésped (9).

A continuación, se presentan las diferencias principales entre la infección latente y la enfermedad de tuberculosis que se exponen en las guías de la NTP (9).

Características	Infección latente	Enfermedad de tuberculosis
Síntomas	-	Tos, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna
Prueba de la tuberculina	+	+
Prueba de interferón-gamma	+	+
Baciloscopia con esputo	-	+
Radiografía de tórax	Normal	Patológica
Caso de tuberculosis	No	Si
Tipo de tratamiento	Tratamiento preventivo	Tratamiento de tuberculosis

Tabla 1

4.3.b. Características de la tuberculosis en Filipinas y en España

La epidemiología de la tuberculosis se ve afectada por la evolución del bacilo *M. tuberculosis* al entrar en un estado de infección latente dentro de su huésped, en el que puede perdurar durante un largo período de tiempo, desconocido y variable, antes de su reactivación. Esto conlleva la dificultad para detectar la infección durante el período de latencia, además de una mayor susceptibilidad individual y entorno geográfico (15).

4.3.b.1. Relación entre la tuberculosis y la edad

Filipinas tiene una población predominantemente joven, con una pirámide progresiva, que se traduce en un factor de mayor riesgo para la infección de tuberculosis con peor pronóstico. De hecho, según las actualizaciones de la OMS en 2020, la incidencia de casos de tuberculosis en edad infantil (menores de 14 años) es de 69.000 (30.000-107.000). Estos datos resultan impactantes, especialmente si se comparan con los de España, donde la incidencia infantil es de 290 (240-330) en ese mismo año (8).

En el estudio publicado por Snow K et al, se describe la distribución de la enfermedad en relación con la edad, utilizando las notificaciones de la tuberculosis en personas entre 0 y 24 años en Filipinas, y concluyendo que más de la cuarta parte de la población tuberculosa en Filipinas son niños, adolescentes y adultos jóvenes (16).

Dentro de este segmento poblacional joven, se ha detectado un desarrollo de la tuberculosis más grave en los niños menores de 5 años. De acuerdo con el estudio citado, los niños menores de 5 años son más propensos a desarrollar formas graves como la tuberculosis diseminada o la meningitis tuberculosa, especialmente aquellos que están desnutridos y que no están protegidos por la vacuna contra el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Por su parte, los adolescentes y los adultos jóvenes menores 24 años presentan con mayor frecuencia un desarrollo de la tuberculosis pulmonar (16).

Por lo que respecta a España, los adolescentes en población inmigrante, como se desarrolla más adelante, presentan con mayor frecuencia tuberculosis pulmonar y, por tanto, un mayor riesgo de transmisión. En un estudio publicado en el año 2017 por Margarit A et al, se concluye que la tuberculosis pulmonar, al estar asociada a otras patologías subyacentes, conlleva un frecuente diagnóstico tardío y, por tanto, un mayor riesgo de transmisión para la comunidad (17).

4.3.b.2. Relación de la tuberculosis con la nutrición

Tanto la desnutrición como la malnutrición suponen un factor de riesgo y una consecuencia de la tuberculosis activa, y se asocia con mayores riesgos adversos y especialmente, de mortalidad. A su vez, la tuberculosis puede afectar al control glucémico de forma negativa y fomentar el desarrollo de la diabetes (18). Ambos factores de riesgo constituyen un gran desafío para lograr los objetivos de la OMS, ya que suponen una carga adicional en los países con bajos ingresos económicos como Filipinas.

A la vista de estos factores de riesgo, se ha propuesto por parte de Lee N et al (19) considerar la circunferencia del brazo como una forma de mal pronóstico en pacientes con tuberculosis. En efecto, en este estudio sobre la relación entre el pronóstico de la tuberculosis y la circunferencia del brazo, se concluye que una menor circunferencia del brazo respecto al valor medio, según edad y sexo, supone peor pronóstico. Además, se asoció la mortalidad en pacientes ingresados por tuberculosis con aquéllos que presentaban en el momento del ingreso un IMC $<17\text{Kg}/\text{m}^2$, y a su vez, un valor bajo de circunferencia del brazo.

Un factor que condiciona de forma determinante el estado de desnutrición de los habitantes de un país no solo es el suministro de alimentos que recibe sino la forma en la que se distribuyen dentro del mismo. En Filipinas existen suficientes suministros, pero según los datos estadísticos, una parte significativa de la población sigue sufriendo las consecuencias de la desnutrición. Según los datos de la OMS de 2015, el bajo peso al nacer ($<2,500$ gramos) representaba el 20,1% en Filipinas, frente a 8,3% en España (8).

4.3.b.3. La tuberculosis según el área geográfica

La brecha socioeconómica que caracteriza a Filipinas conlleva una desigual distribución de la prevalencia de tuberculosis según el área geográfica. La tasa bruta de notificación de tuberculosis total es de 296/100.000 personas al año. Sin embargo, según el estudio mencionado anteriormente de Snow K (16), a nivel regional, las tasas de notificación variaron de 144/100.000 personas/año, a 364/100 000 personas/año.

Esta diferencia se explica por la dificultad para acceder al sistema sanitario en determinados ámbitos rurales, lo que conlleva dos consecuencias: por una parte, un diagnóstico tardío, y por otra parte, la falta de adherencia al tratamiento por las largas distancias y los gastos adicionales, (derivados tanto del transporte como del propio tratamiento), lo que conlleva interrupciones

intermitentes y un incremento de la farmacorresistencia. A ello hay que añadir el déficit higiénico-dietético derivado de la mayor pobreza, lo que supone un mayor reto para alcanzar los objetivos establecidos por la OMS.

El estudio publicado por Hanson C, (20) concluyó que la capacidad de diagnóstico de la tuberculosis y la adecuada adherencia al tratamiento está estrechamente relacionada con la disponibilidad de servicios. En este estudio se proponen herramientas de planificación y programación para fomentar la disponibilidad de los servicios de diagnóstico y tratamiento para la tuberculosis en las áreas con menos recursos con el fin de cerrar la brecha diagnóstica e involucrar al sector privado.

4.3.b.4. Tuberculosis y VIH

Un cuarto factor de riesgo relevante, que se asocia con la mayor incidencia de tuberculosis y peor pronóstico, es la coinfección con VIH. En concreto, las personas con VIH-positivo tienen una probabilidad 18 veces mayor de desarrollar tuberculosis activa que las VIH-negativo. Y a su vez, la tuberculosis es la causa más importante de mortalidad en personas con VIH como enfermedad de base. Cuando coexisten ambas infecciones se acelera la evolución de ambas enfermedades con un alto riesgo de mortalidad.

Este factor de riesgo ha tenido una incidencia inversa respecto de los otros tres factores descritos anteriormente, dada la menor prevalencia del VIH en Filipinas respecto a otros países desarrollados como es el caso de España. En Filipinas la incidencia de personas con VIH en el año 2000 era de 990, y actualmente se ha incrementado a 97.000. Por su parte, en España en el año 2000 la incidencia era de 91.000 siendo de 150.000 en la actualidad.

En términos porcentuales, en Filipinas, la incidencia de tuberculosis en VIH positivos era del 20% en 2014, habiéndose incrementado en la última actualización de la OMS de 2019, hasta un 33%. En cambio, en España en 2014 el porcentaje ya era de un 63% (8).

	Número estimado de pacientes (todas las edades) con VIH		
País	2019	2015	2000
Filipinas	97.000	50.000	990
España	150.000	140.000	91 000

Tabla 2 (8)

Estos datos revelan un claro incremento en las tasas de incidencia en ambos países, siendo más elevada en España a pesar de que ha disminuido de forma ostensible en los últimos años.

En un estudio publicado en el año 2020 por García Caballero et al sobre la tendencia epidemiológica en España durante dos intervalos (1979-1998 y 1999-2018), se explica que el periodo de mayor intensidad de la tuberculosis se debió a la epidemia del VIH (21).

En este mismo sentido, en otro estudio publicado en el año 2018 por González-García et al, que analiza los cambios en pacientes con VIH positivos durante el periodo entre 1995-2013, concluye que la tuberculosis disminuye como consecuencia de la menor incidencia del VIH (22).

4.3.b.5. Tuberculosis e inmigración

Otra situación que diferencia la incidencia de tuberculosis en España respecto de la de Filipinas es la inmigración. Este hecho explica el repunte de casos de tuberculosis en nuestro país tras haber disminuido la incidencia de esta enfermedad como consecuencia de la epidemia del VIH.

Según la Agencia de Estadística de la Unión Europea, 3,4 millones de inmigrantes llegaron a Europa en 2013 siendo España uno de los cinco países que más porcentaje de inmigrantes recibió (280.000). Esto conlleva que la presentación de la tuberculosis y su incidencia esté cambiando, con un número creciente de afectación extrapulmonar y mayor proporción de casos en población inmigrante (23).

En el año 2019, Menzanas-Laya et (24) publica un artículo en el que explica los factores de riesgo de tuberculosis en Cataluña como tabaquismo, vulnerabilidad social, alcoholismo, y coinfección con VIH. Además, expone que las personas inmigrantes procedentes de países con alta carga de tuberculosis corren más riesgo de estar infectados. En 2017, el 30% de los casos de tuberculosis en España correspondían a la población inmigrante, siendo la prevalencia de tuberculosis en la población inmigrante cuatro veces mayor que en la población local española.

El estudio publicado en el año 2020 por Soriano-Arandes et al tiene como objetivo describir el perfil epidemiológico de los pacientes en España entre 2014 y 2017 aplicando un protocolo para el cribado de enfermedades transmisibles. De acuerdo con dicho estudio, en los países de baja incidencia como España, la tuberculosis infantil se presenta en los niños y niñas inmigrantes de manera más frecuente (25).

4.3.c. Clínica

4.3.c.1. *La tuberculosis pulmonar*

El bacilo *M. tuberculosis* es un patógeno que afecta principalmente a las zonas pulmonares que están bien oxigenadas. La clínica de la tuberculosis pulmonar no es específica de la enfermedad, por lo que es necesario y preciso un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico precoz junto con un adecuado tratamiento.

La clínica típica de una tuberculosis pulmonar es la tos, la expectoración, y con menor frecuencia hemoptisis, dolor torácico y sintomatología general como fiebre, sudoración, anorexia, pérdida de peso y astenia.

4.3.c.2. *La tuberculosis extrapulmonar*

Además de la afectación pulmonar, el *M. tuberculosis* también puede diseminarse por vía hematógena e implantarse en cualquier órgano (26). La tuberculosis extrapulmonar se acompaña de clínica sistémica del mismo modo que la tuberculosis pulmonar, aunque es menos frecuente. La pérdida de peso es habitual que se presente en pacientes con tuberculosis diseminada y gastrointestinal.

A pesar de que el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar es el mismo que el de la tuberculosis pulmonar, es preciso investigar la asociación de ambas ya que la presencia de la afectación pulmonar implica alto riesgo de contagiosidad, por lo que se debe realizar un rastreo y estudio de contactos.

Dentro de las posibles formas en las que se puede expresar la tuberculosis extrapulmonar encontramos la afectación del sistema nervioso central (SNC) con la **meningitis tuberculosa**. Otras formas graves son los tuberculomas, abscesos cerebrales, la hidrocefalia con hipertensión intracraneal y los infartos isquémicos secundarios a vasculitis (26).

Una consecuencia típica de la tuberculosis diseminada hematógena bacilar es la **tuberculosis osteoarticular**. La localización más frecuente es la vertebral con una clínica muy inespecífica y ausencia de sintomatología constitucional, por lo que el diagnóstico suele ser tardío. Este cuadro puede tener graves complicaciones (**espondilitis tuberculosa o enfermedad de Pott**) por

extensión de la lesión a vértebras y zonas blandas adyacentes, ocasionando abscesos fríos o una afectación del canal medular y originar una compresión de la misma (14).

En cuanto a la **tuberculosis ganglionar**, la zona más frecuentemente afectada son los ganglios linfáticos cervicales y la región supraclavicular. Con el tiempo, puede sufrir necrosis, fluctuar y presentar signos inflamatorios con drenaje de caseum al exterior, una forma especial llamada **escrófula**.

4.3.c.3. Las características de la clínica en Filipinas

La clínica de la tuberculosis tiene características especiales en el área geográfica de Filipinas. De acuerdo con el protocolo “*National Tuberculosis Control Program*” (NTP), en la población infantil (menores de 15 años), se sospecha de tuberculosis ante la presencia de tres síntomas tales como tos, fatiga o fiebre inexplicable durante dos semanas, pérdida de peso, y falta de respuesta al tratamiento antibiótico en una infección respiratoria. Si es un contacto de un caso de tuberculosis es suficiente con la presencia de un solo síntoma (9).

Por otro lado, se sospecha de una clínica compatible con tuberculosis ante un paciente mayor de 15 años con tos durante las dos últimas semanas con alguno de los síntomas siguientes: fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, dolor torácico, sudoración nocturna, o dificultad respiratoria, o ser contacto de un caso con tuberculosis, aunque no presente clínica de tos.

Además, ante un paciente con afectación de la columna vertebral, escrófula en la zona lateral cervical, falta de respuesta al tratamiento en una meningitis, distensión abdominal con ascitis o la presencia de eritema nodoso (1) hace sospechar de una tuberculosis extrapulmonar.

4.3.d. Diagnóstico.

En general, las pruebas directas para alcanzar el diagnóstico de certeza de la tuberculosis son el **cultivo de micobacterias**, y la **amplificación de ácidos nucleicos o PCR** que detecta parte del genoma del bacilo por amplificación. En cuanto al diagnóstico de la infección latente por *M. Tuberculosis* se dispone de pruebas indirectas como la **prueba cutánea de tuberculina y el análisis en sangre de liberación de interferón gamma**. Además, hay pruebas complementarias que pueden mostrar signos sugestivos de tuberculosis. Entre ellas pueden citarse la **radiografía**

de tórax, la microscopia directa de esputo con tinción de Ziehl-Neelsen (DSSM) y las pruebas de susceptibilidad a fármacos (26).

4.3.d.1. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis

Debido al problema de salud pública que supone la tuberculosis, es necesario llegar a un diagnóstico de certeza mediante la confirmación microbiológica. Para ello se plantean diferentes pruebas que se muestran a continuación.

El **cultivo en medio de Lowenstein-Jensen** de una muestra de esputo del paciente permite obtener el diagnóstico de certeza como hemos mencionado anteriormente. Además, permite aislar la micobacteria de la muestra para identificar la especie, y determinar el antibiograma.

El cultivo es positivo al detectar entre 10-100 bacterias/ml y por tanto presenta una mayor sensibilidad que la prueba de microscopia de esputo. Además, hay técnicas como la PCR o amplificación de ADN por PCR para optimizar el diagnóstico microbiológico, cuando la carga bacilar es baja y no se detecta en el cultivo el número necesario de bacterias/ml para confirmar el diagnóstico.

La mayor limitación de esta prueba es el tiempo que se requiere hasta obtener su resultado, ya que el *M. tuberculosis* son gérmenes de crecimiento lento. Se necesitan entre 2-6 semanas para alcanzar un crecimiento visible macroscópicamente en medios de cultivo sólido (27), aunque para disminuir este tiempo, a 7-10 días, se puede realizar el cultivo mediante medios líquidos automatizados (BACTEC).

En ocasiones, el bacilo detectado en el cultivo es resistente a antibióticos y no presenta diferencias en la prueba si se compara con un crecimiento sin antibiótico (27). Para conocer la respuesta de los bacilos ante los fármacos y el ajuste del tratamiento tras el diagnóstico, se recomienda la realización de un **antibiograma** a fármacos de primera línea a todos los aislamientos de muestras iniciales de pacientes nuevos o tratados previamente (26). Ante la presencia de resistencia, sobre todo a Rifampicina (R) y/o Isoniazida (H), es necesario realizar un antibiograma frente a fármacos de segunda línea.

La **microscopia directa de esputo** (DSSM) o **baciloscopia** se realiza mediante la tinción de Ziehl-Neelsen. El método se basa en la detección de bacilos-ácido-alcohol-resistentes. Además del *M.*

tuberculosis, hay otros microorganismos, como *Nocardia* o *Rhodococcus equi*, que resultan débilmente positivos dando un resultado falsamente positivo. Esto es debido a que también son ácido-alcohol-resistentes.

Es una técnica rápida, sencilla y accesible para confirmar la tuberculosis en pacientes sintomáticos con tos. Por eso, según el protocolo de NTP en Filipinas se establece que la principal prueba diagnóstica es la microscopia directa de esputo o baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen. Para que sea positiva es necesaria la presencia de 5.000-10.000 bacilos/ml en la muestra, con lo que en pacientes escasamente bacilíferos puede ser falsamente negativa.

Además de la importancia que presenta esta prueba para el diagnóstico, la baciloscopia es fundamental para el seguimiento del tratamiento, ya que ante una adecuada respuesta al mismo, los bacilos presentes en la tinción disminuyen (26).

En los pacientes de alto riesgo y con alta sospecha de tuberculosis, el diagnóstico de la enfermedad no presenta grandes dificultades. Una persona de alto riesgo es un conviviente de un paciente bacilífero o personas con factores de riesgo para la tuberculosis como inmadurez del sistema inmune como los niños, o personas con deterioro de la inmunidad, como desnutridos o pacientes con VIH positivos, entre otros.

Sin embargo, ante un resultado negativo se realiza una prueba de microscopia de esputo con tres muestras en días diferentes, antes de considerar al paciente como no bacilífero, ya que su diagnóstico precoz permite limitar la cadena de transmisión (26) (27). Si el resultado sigue resultando negativo, pero el paciente presenta una clínica muy sugestiva de la enfermedad se considera **tuberculosis clínicamente diagnosticada**. Por tanto, el reto se encuentra en estos pacientes, ya que es esencial mantener un alto índice de sospecha sobre la enfermedad para realizar un adecuado diagnóstico de la tuberculosis.

Un estudio publicado en el año 2017 por Morishita F et al (28) expone una innovadora estrategia de búsqueda activa de casos (ACF) mediante Xpert MTB/ RIF (Xpert) para la población de riesgo en Filipinas. Este método se basa en la amplificación del ácido nucleico a partir de una muestra de esputo de manera automática en menos de dos horas a través de un cartucho para diagnosticar la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina. Se realiza una revisión retrospectiva de los datos de detección de tuberculosis de 25.103 personas y un análisis descriptivo para comparar los resultados del cribado con los resultados de la radiografía convencional además del

diagnóstico microbiológico. El proyecto se dirigió a los más desfavorecidos de las zonas rurales y urbanas, a los presos, a la población indígena y a los estudiantes de secundaria.

Entre sus resultados destaca que la población más vulnerable de las zonas urbanas con síntomas de tos durante más de dos semanas es la que más baciloscopias positivas presenta (72,0%). Y, sin embargo, la proporción de pacientes sin tos durante más de dos semanas y baciloscopia negativa, pero con el resultado de Xpert positivo, es mayor en población indígena (39,3%), seguido de la población más desfavorecida de las zonas rurales (22,8%).

4.3.d.2. Diagnóstico de la infección latente de la tuberculosis

Las pruebas indirectas detectan la inmunidad específica del paciente frente a la infección de tuberculosis. Se asume que un sujeto tiene inmunidad específica frente a la Mycobacteria ante un resultado positivo de la prueba, y que, por tanto, puede tener bacilos en el organismo con riesgo de reactivación en un momento posterior.

La prueba cutánea con tuberculina-PPD (derivado proteico purificado) es la prueba estándar para la detección de la infección latente por *M. tuberculosis*, y la técnica más común es denominada **técnica de Mantoux**. Se realiza mediante la inyección intradérmica en la cara anterior del antebrazo de 0,1 ml de PPD, y la lectura transversal de la induración respecto al eje longitudinal del antebrazo tras 48-72 horas. Se considera positiva, con carácter general, si mide más de 0,5 mm. En vacunados, se entiende positiva, si mide más de 15 mm, y en pacientes inmunodeprimidos con VIH positivo, con cualquier medida.

Los falsos positivos corresponden a las personas vacunadas o con las otras mycobacterias. Esto se debe a que una de las limitaciones de la prueba deriva de la presencia de proteínas comunes al *Bacilo de Calmette-Guérin* (BCG) y a otras mycobacterias no tuberculosas, como *M. bovis*, *M. avium* entre otras, que contiene la PPD.

Sin embargo, en la población inmunodeprimida, personas con malnutrición, anergia o primoinfección, además de tuberculosis grave (tuberculosis miliar o meningitis tuberculosa) el resultado de la prueba puede ser falsamente negativo. Esta limitación deriva de la incapacidad del sistema inmune en estos pacientes para hacer frente a la PDD.

Entre otras limitaciones que presenta la prueba de la tuberculina-PDD en pacientes mayores de 55 años previamente infectados y/o vacunados con BCG es el *efecto booster*. En condiciones normales, la inyección intradérmica no sensibiliza al paciente de la *M. tuberculosis*, pero puede suponer un estímulo en estas personas cuya respuesta ante el bacilo se ha debilitado con el paso del tiempo y el resultado de la prueba puede conducir a un resultado erróneo. Para evitar un falso negativo, se aconseja en estos pacientes repetir la prueba a los 7-10 días y así poder obtener un resultado válido y fiable. Si el paciente está infectado por *M. tuberculosis*, tras este periodo de tiempo se habrá sensibilizado y el resultado de la prueba será positivo.

En los países con baja prevalencia de tuberculosis como España, la mayor parte de la población no está vacunada de la BCG, por lo que el valor predictivo de esta prueba será alto y por tanto es una prueba muy útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa.

En el artículo publicado en el año 2018 por Castellanos-García et al, se realiza un estudio epidemiológico de prevalencia de tuberculosis en el centro de Drogodependencias de Nou Barris en Barcelona. El objetivo es valorar la efectividad de la prueba de la tuberculina (RTP). Los resultados concluyen que la prevalencia de RTP es alta, especialmente en hombres, inmigrantes y edades más avanzadas. Por tanto, detectar a las personas drogadictas puede favorecer la detección de la infección tuberculosa latente (29).

Por su parte, en países con alta prevalencia de la enfermedad, como Filipinas, hay un porcentaje de la población vacunada en la infancia de BCG, y mayor probabilidad de falsos positivos. Se debe a que, si bien la OMS recomienda vacunar a todos los recién nacidos en los países con alta incidencia de tuberculosis. Y por ello, la prueba de la tuberculina carece de valor diagnóstico en estas áreas.

Como consecuencia de las limitaciones para la prueba de la tuberculina, se ha desarrollado una técnica basada en la **detección del interferón gamma en sangre**. El INFg es una citoquina que se libera ante la estimulación in vitro de las células T que están sensibilizadas con antígenos específicos de *M. tuberculosis*.

Su uso presenta ventajas respecto a la prueba anterior, dado que es específica para la *M. tuberculosis*. Sin embargo, es menos sensible en inmunodeprimidos ya que estos pacientes no producen esta citoquina. Esta técnica permite detectar casos de infección latente y frenar la cadena de transmisión en la comunidad. Entre otras ventajas destaca por evitar la necesidad de

una segunda prueba de tuberculina para el *efecto booster*, y la pérdida de individuos que no acuden a la segunda visita. En Filipinas es una ventaja ya que los pacientes no tienen que acudir una segunda vez para la valoración del resultado, pero su uso es escaso debido al alto coste.

4.3.d.2. Diagnóstico radiológico de la tuberculosis

En la tuberculosis pulmonar y torácica, el cuadro clásico en la radiografía de tórax es la presencia de infiltrados y cavidades en los lóbulos superiores. Sin embargo, en la actualidad, cualquier hallazgo inespecífico puede ser un reflejo de las alteraciones estructurales por tuberculosis y ha de estar en el diagnóstico diferencial de alteraciones radiológicas no explicadas (26).

En edades infantiles, adolescentes y adultos jóvenes, los patrones radiológicos más característicos de las formas primarias son la presencia de infiltrados parenquimatosos en lóbulos inferiores y medios del pulmón correspondientes con el foco pulmonar inicial, las adenopatías paratraqueales e hiliares, la atelectasia segmentaria por la compresión ganglionar de la luz bronquial. En ocasiones solo se detecta un derrame pleural (pleuritis tuberculosa) y en los casos graves o diseminados es un patrón miliar.

Los hallazgos más frecuentes en la tuberculosis secundaria o de reactivación, típicos de adultos y ancianos, son la presencia en el lóbulo superior de broncograma aéreo, cavitación única o múltiple, el derrame pleural secundario a una fístula broncopleural. También se puede detectar la fibrosis que corresponde al intento de curación de los infiltrados mediante calcificación y retracción fibrosa (26).

Por su parte, el resultado de la radiografía de tórax en los pacientes inmunodeprimidos por infección de VIH varía según la situación inmunitaria del paciente. Si presenta cifras de CD4 indetectables, el paciente está muy inmunodeprimido y la tuberculosis se expresa de forma más grave y diseminada. En cambio, si las cifras de CD4 son normales, la radiografía de tórax no se distinguirá de la de los pacientes sin VIH.

El uso de pruebas radiológicas más complejas como el TAC es de gran utilidad en pacientes que presentan tuberculosis extrapulmonar o en casos de sospecha de tuberculosis pulmonar con radiografía simple normal. Además, se pueden detectar afectación tanto de la tuberculosis urogenital en los cálices renales, como afectación vertebral en la tuberculosis ósea. Sin embargo,

la RNM es la técnica de imagen de elección en los pacientes con afectación ósea o meningitis tuberculosa.

El estudio publicado en el año 2018 por Marcias A et al (23) tiene como objetivo, tanto describir las características de los pacientes con tuberculosis, como valorar el rendimiento de las pruebas diagnósticas en un país con baja prevalencia como España. Se realiza un estudio retrospectivo entre 2007 y 2014 en el que 103 presentan tuberculosis respecto a los 843 que forman parte de la muestra.

Por un lado, se confirma la diversidad de la tuberculosis en función de la clase social, ya que el 50% de los pacientes con tuberculosis eran inmigrantes. Y, por otra parte, en cuanto a las pruebas, el 15,5% se diagnostican mediante estudios microbiológicos de derrame pleural y el 47,7% mediante TAC. Y se observa que la detección de tuberculosis pulmonar aumenta el doble cuando se utiliza el TAC pulmonar.

4.3.e. Tratamiento

El tratamiento actual de la tuberculosis se basa en los ensayos terapéuticos controlados realizados por las organizaciones científicas internacionales. El tratamiento adecuado se basa en fármacos de bajo coste con alto poder bactericida, buena tolerancia y pocos efectos secundarios. Entre las características citadas del tratamiento, resulta decisiva la ausencia de efectos secundarios, ya que así se evita un fracaso terapéutico e incumplimiento del mismo.

Según la OMS, el esquema de tratamiento recomendado a nivel mundial es de dos meses con los fármacos de Rifampicina (R), Isoniazida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E), seguido de cuatro meses con Rifampicina (R) junto con Isoniazida (H). La asociación de varios fármacos se administra con el objetivo de evitar la selección de *M. tuberculosis* resistentes y durante un tiempo prolongado para matar a todos los bacilos en sus diferentes fases de crecimiento metabólico.

Hay situaciones especiales en las que la duración del tratamiento se debe alargar (tabla 3(9)). En pacientes con tuberculosis extrapulmonar, como meningitis tuberculosa u ósea, el tratamiento se alarga la fase de continuación hasta diez meses (HR). Y en pacientes embarazadas o en período de lactancia se evita el uso de pirazinamida (Z) y solo varía la duración de la fase de continuación que es de siete meses. En cuanto al tratamiento en niños es el mismo, pero con la dosis ajustada al peso (9)(14).

Situación	Tratamiento
Tratamiento estándar tuberculosis	2HRZE/4HR
Tuberculosis grave	2HRZE/10HR
Embarazadas, lactancia	2HRE/7HR

Tabla 3

4.3.e.1. Tratamiento de la infección latente tuberculosa

Los pacientes con infección tuberculosa asintomáticos o latente deben recibir un adecuado tratamiento para evitar que en un futuro se reactive y enfermen. En este grupo de pacientes son los que presentan infección reciente confirmada, coinfección con VIH, lesiones residuales en la radiografía de tórax sin tratamiento previo, y candidatos a trasplante o tratamiento inmunosupresor y son los que mejor responden al tratamiento (30). Además, los pacientes que sean bacilíferos dejarán de ser contagiosos tras dos semanas de tratamiento.

Por un lado, ante un contacto estrecho con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad y resultado negativo en la prueba de la tuberculina, se recomienda un tratamiento profiláctico primario. Tras 8-12 semanas, la prueba de la tuberculina debe repetirse. Si el resultado es positivo se continúa el tratamiento, y si es negativo se finaliza, excepto si se sospecha de un falso negativo. Por otro lado, los pacientes con VIH que han estado expuestos a un tuberculoso contagioso deben recibir tratamiento (1)(14).

Con relación a los pacientes que presentan tuberculosis multirresistente, actualmente no hay ninguna recomendación establecida, más que la vigilancia activa con visitas periódicas (30).

El tratamiento profiláctico incluye Isoniazida (H) entre seis y nueve meses para personas con infección reciente, y treinta y seis meses para paciente VIH positivo que conviven con pacientes con tuberculosis. En cambio, el régimen terapéutico en niños se basa en la administración de Isoniazida (H) y Rifampicina (R) durante tres meses (8)(14).

4.3.e.2. Tratamiento de coinfección de TB y VIH

La incidencia de tuberculosis en VIH positivos es del 33% en Filipinas según los datos de la OMS en 2019, como se ha mencionado anteriormente. Las guías de la NTP sugieren que, ante un paciente con coinfección de tuberculosis y VIH, prima la prioridad de tratar la tuberculosis, especialmente en los pacientes con tuberculosis confirmada bacteriológicamente (1).

El objetivo principal de iniciar el tratamiento de la tuberculosis es frenar la cadena de contagios por ser una infección transmisible por vía aérea. Esta forma es mucho más fácilmente transmisible, a diferencia de la vía parenteral que caracteriza al VIH. Además, la utilidad de retrasar el tratamiento antirretroviral de la infección por VIH es evitar el síndrome inflamatorio por reconstitución inmunológica (IRIS). Este síndrome se produce cuando el sistema inmune de un paciente inmunodeprimido se empieza a recuperar y empieza a hacer frente a la infección oportunista con una inflamación que empeora la clínica del paciente. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre elevada, exacerbación y extensión de la afección pulmonar y extrapulmonar, sobre todo afección ganglionar. El principal factor de riesgo se deriva de la administración simultánea del tratamiento antirretroviral y antituberculoso, apareciendo en los primeros 2 meses de su inicio (26). Se debe al riesgo de interacción farmacológica entre la rifampicina y los inhibidores de la proteasa (IP) a excepción de Ritonavir, ya que la Rifampicina es un potente inductor del citocromo P450 y acelera el metabolismo de los antirretrovirales (26)(31).

El protocolo de la NTP establece que, en los pacientes con coinfección de VIH y tuberculosis pulmonar, se aplaza el tratamiento antirretroviral (TAR) hasta finalizar el tratamiento de la tuberculosis. También se puede tratar la tuberculosis con rifampicina y efavirenz junto con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NsRTI) (9).

4.3.e.3. Resistencia al tratamiento de la tuberculosis

Las poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis tienen mayor riesgo de que se produzcan mutaciones espontáneas, y junto con la elevada tasa de abandono terapéutico, favorecen la farmacorresistencia.

La resistencia al tratamiento de tuberculosis está dividida en dos categorías, la primera es la resistencia a fármacos en personas que no han sido tratadas previamente de tuberculosis o que han recibido tratamiento durante menos de un mes. Y la segunda es la resistencia a fármacos en personas previamente tratadas de tuberculosis durante más de un mes, mucho más frecuente (2).

Se emplea el término tuberculosis multirresistente (MDR-TB) para las personas que son resistentes a las dos drogas más importantes, isoniazida y rifampicina. Y el término tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB) para las que tienen resistencia, tanto a isoniazida, rifampicina y a algún otro fármaco como fluoroquinolona, o a inyectables de segunda línea. La

farmacorresistencia se debe sospechar con la falta de negativización de la baciloscopia en el esputo tras dos o tres meses de tratamiento, un esputo positivo o ante un paciente que empeora clínicamente.

Sharma et al publica en el año 2018 un estudio dónde se estima que la tendencia de tuberculosis MDR y XDR va a aumentar en los próximos años. Se utiliza un modelo compartimental con datos obtenidos de encuestas de resistencia a medicamentos e informes de la OMS para pronosticar las estimaciones de la tuberculosis multirresistente de cuatro países con una alta carga de enfermedad (India, Filipinas, Rusia y Sudáfrica). Este modelo pronosticó que la tasa de tuberculosis multirresistente entre los casos de tuberculosis en Filipinas aumentaría un 8,9% en el año 2040 (32). Estos datos muestran que la farmacorresistencia va a seguir siendo un problema de salud pública, por lo que es relevante analizar la población más susceptible de fracaso terapéutico, y establecer nuevas medidas para reducir las tasas de farmacorresistencia y la propagación de las cepas resistentes.

Por ello, en los objetivos de la NTP se incluye administrar un adecuado tratamiento y el control del mismo. Un método se basa en la observación directa de la toma de medicamentos de segunda línea, y el apoyo durante períodos de hasta 24 meses basados en mejorar la educación y el conocimiento de la tuberculosis, y en vigilar la toma de medicación, entre otros. Esto quedó demostrado en el estudio publicado por Tupasi T et al, (30) en el año 2016. En pacientes con tuberculosis farmacorresistente, los factores protectores para un adecuado cumplimiento del tratamiento incluían un mejor conocimiento de la enfermedad, apoyo sanitario, y mayor grado de confianza. Estos resultados proporcionan información para diseñar intervenciones y reducir el abandono de tratamiento en estos pacientes.

En otro artículo publicado por el mismo autor en el año 2017 se analizan las opiniones de los pacientes sobre las intervenciones actuales y posibles cambios, para reducir las pérdidas de seguimiento de los pacientes con tuberculosis MDR. Se pone en evidencia la necesidad de enfocar la adherencia al tratamiento, y una asistencia que tenga en cuenta las necesidades del paciente en relación con el transporte, la alimentación, y los costes adicionales derivados del tratamiento (33).

Una forma de control del tratamiento en Filipinas es mediante el control del peso del paciente durante el tratamiento que se evalúa en un estudio publicado por Gler MT. Los métodos del estudio incluyeron el análisis clínico, bacteriológico y de peso de 439 pacientes con TB-MDR en

Filipinas. Se calcularon las razones de probabilidad (OR) para determinar si el aumento de peso del 5% durante los primeros 6 meses de tratamiento se asociaba con el resultado. 310 pacientes se curaron (71%) y 129 tuvieron malos resultados (29%) como la muerte, el abandono del tratamiento o el tratamiento fallido. Por lo que el aumento de peso del 5% después de completar 3 meses de tratamiento se asoció con un buen resultado entre los pacientes con bajo peso antes del tratamiento y puede ser una forma de monitorizar la evolución del paciente en las zonas más desfavorecidas (34).

Por tanto, cuando un paciente abandona el tratamiento, los esfuerzos de la asistencia sanitaria deben tener como objetivo evaluar los motivos del fracaso terapéutico, la posible barrera financiera y la situación personal del paciente. Además, es importante involucrar a los pacientes y que sean conscientes de la importancia del tratamiento a través de la formación sanitaria (35).

4.3.e.4. Control del tratamiento de la tuberculosis

Para conseguir los objetivos de la OMS es importante un buen control del tratamiento, evaluar su eficacia, detectar posibles intolerancias, interacciones y efectos secundarios.

Los pacientes con tuberculosis latente, más frecuente en adolescentes, al estar asintomáticos, presentan mayor probabilidad de fracaso terapéutico respecto a los pacientes con tuberculosis activa y, por tanto, sintomáticos. En los estudios no se cuantifica la tasa de abandono de tratamiento ni en Filipinas ni en España. Por su parte, se ha detectado que el cumplimiento del mismo es más efectivo en los familiares de un caso de tuberculosis activa (14).

En España se ha establecido que los pacientes con riesgo de abandono del tratamiento deben someterse a un programa denominado “Sistema de tratamiento directamente observado” (TDO). Este sistema se basa en la administración de la medicación de forma presencial en un centro sanitario a diario (26).

4.3.e.5. Vacuna de la tuberculosis

Actualmente, la única vacuna disponible frente a la tuberculosis es la vacuna *Bacilo Calmette-Guerin* (BCG) basada en una preparación de bacterias vivas atenuadas derivadas de un cultivo de bacilos de *Mycobacterium bovis* (9). Esta vacuna presenta alta eficacia en la población infantil contra formas graves de la tuberculosis como la diseminada y meníngea. Por ello, se recomienda vacunar a los niños en los países con alta incidencia, como Filipinas, debido a que es

el grupo poblacional con alto riesgo de desarrollar una forma grave de tuberculosis (8)(26). Sin embargo, la vacuna no protege contra la propagación de microorganismos de la tuberculosis en la comunidad. Además, su eficacia es baja contra la tuberculosis pulmonar en adolescentes y adultos jóvenes. Otra de sus limitaciones es la respuesta positiva en la prueba de la tuberculina que se presenta en las personas vacunadas. Por tanto, su uso no está recomendado en los países de baja incidencia como España (26).

El desarrollo de una vacuna más eficaz es una de las prioridades de la estrategia mundial para poner fin a la tuberculosis, buscando protección contra la tuberculosis pulmonar en los adolescentes y adultos jóvenes. En la actualidad, 14 vacunas se encuentran en fase de ensayo clínico en humanos (10). Dos de ellas, la M72:AS01E (vacuna basada en subunidades de proteína) y la revacunación con BCG (BCG/BCG), se encuentran en fase IIb y son candidatas a ser la próxima vacuna, por haber demostrado eficacia probada tras los ensayos clínicos (36)(37). También se puede recalcar la MTBVAC, investigada por la Universidad de Zaragoza junto con la farmacéutica española Biofabri S.L. que se encuentra en la fase II de ensayo clínico pero cuyos datos de eficacia todavía se desconocen (10).

5. DISCUSIÓN

La lectura de los protocolos de la OMS y de los estudios publicados sobre la tuberculosis que se citan en este trabajo, unida a mi experiencia en la clínica de las Siervas de María en Lagonoy (Filipinas), me han suscitado algunas reflexiones y sugerencias, que se exponen a continuación:

Una de las medidas más importantes para cumplir los objetivos de la OMS es financiar un primer tratamiento de la tuberculosis en los países menos desarrollados (2). Sin embargo, esta limitación a un primer tratamiento podría reducir considerablemente su eficacia. En la misión en Lagonoy (Filipinas) era frecuente el abandono de tratamiento con recaídas, lo cual tiene un efecto negativo en la curación del paciente, dado que el segundo tratamiento ya no está financiado por la OMS y fomenta el riesgo de farmacorresistencia.

El abandono del tratamiento es consecuencia tanto de una falta de educación sanitaria como de la lejanía entre las aldeas y los centros sanitarios (12). Esta realidad se podría mejorar si existiese una línea de trabajo de formación sanitaria en las zonas rurales a fin de concienciar a la población sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y los riesgos que conlleva no cumplirlo. Además, con la formación, se podría conseguir una mayor adherencia al tratamiento por lo que se reduciría la cadena de transmisión, y en un periodo de tiempo la consiguiente disminución de las tasas de incidencia de la tuberculosis. Con esta idea a todos los pacientes en Filipinas se les daría una charla antes de iniciar el tratamiento para responsabilizarles de la importancia.

Otro dato característico de la tuberculosis en Filipinas es la alta incidencia en la población joven (7)(16), que, a pesar de constituir un grupo poblacional con alto riesgo de abandono, no se le otorga una especial atención en el control y la prevención de la tuberculosis. Esta situación podría paliarse con un protocolo específico de prevención en este segmento de la población. Así mismo, resultaría conveniente establecer unas líneas educativas escolares destinadas a una formación preventiva sanitaria eficaz.

También se ha puesto de manifiesto la debilidad del sistema sanitario público, especialmente en las zonas rurales más pobres que se acentúa en un país como Filipinas caracterizado por una gran dispersión de la población, al estar distribuida en 7.101 islas. En este contexto adquiere especial relevancia la colaboración de las organizaciones sin ánimo de lucro para completar el sistema público sanitario (9). De hecho, la misión que se ubicaba en una zona rural con escasos recursos,

suplía la insuficiencia de la red del sistema público. En la clínica se proporciona asistencia sanitaria y sigue el protocolo establecido por la NTP.

Al sospechar de un posible caso de tuberculosis, en la misma clínica se realiza un frotis de una muestra de esputo y en caso de resultado positivo, se realiza un segundo frotis. Si ambos son positivos y la radiografía de tórax es compatible con tuberculosis, se envía al paciente al Departamento de Salud del Área Regional para seguir el protocolo establecido. Además, previamente al inicio del tratamiento, la misma clínica de las Siervas de María proporciona charlas informativas para sensibilizar y concienciar de la importancia de la adherencia al tratamiento. Su aportación pone de manifiesto que, con una mayor colaboración del sistema público y privado, se podría atender a un mayor porcentaje de la población tuberculosa, con el objetivo de alcanzar los objetivos establecidos por la OMS para el año 2030.

A todo ello se añade que las zonas rurales se caracterizan por bajos ingresos, malas condiciones higiénico-dietéticas y viviendas muy pequeñas (20), por lo que el riesgo de contagio entre los convivientes de un caso con tuberculosis es muy elevado. Durante la misión, observamos la efectiva existencia de estos factores de riesgo, y las condiciones en las que algunos filipinos vivían, especialmente, en las zonas más desfavorecidas.

En cuanto al impacto del coronavirus en la tuberculosis, las medidas de prevención (distanciamiento y mascarilla) no han tenido los efectos positivos que podrían haber tenido, ya que ambas enfermedades se transmiten por vía respiratoria. Tal como se ha puesto de manifiesto en los estudios analizados, lejos de haber tenido un efecto positivo, ha empeorado la situación dado que la cuarentena ha conllevado un aumento de la falta de diagnóstico y del abandono del tratamiento (13). Una conclusión que ha sido confirmada por la OMS en el documento "*COVID-19: considerations for tuberculosis (TB) care*" (38) publicado el 21 de mayo de 2021.

Por otra parte, no se disponen estudios sobre las consecuencias del tratamiento del COVID-19 en pacientes con tuberculosis latente (5). Los casos graves de neumonía por COVID se tratan con inmunosupresores y corticoides que favorece la reactivación de la infección latente de tuberculosis en el caso de que el paciente estuviese infectado.

La situación relativa al diagnóstico y tratamiento resulta similar a la de España, si bien la aplicación es mucho más eficaz en la población española, lo que ha llevado a una mayor erradicación en cuanto a la incidencia. La diferencia fundamental se encuentra en el tipo de población vulnerable

al contagio, que en España ha evolucionado desde finales del siglo XX en el que la mayor incidencia era en personas VIH-positivas (21)(22)(23) (que en Filipinas era escasa) y actualmente se encuentra en la población inmigrante (que en Filipinas resulta proporcionalmente irrelevante) (24).

5.1. CASOS CLÍNICOS MISIÓN PHILEOS: DIFERENCIAS CLÍNICAS CON ESPAÑA

En relación con la clínica de la tuberculosis hay gran diferencia entre la que se presenta en un país desarrollado como España respecto a uno en vías de desarrollo, como Filipinas. Durante la estancia en 2020 con Phileos en Lagonoy, constatamos que había un porcentaje elevado de pacientes con sospecha clínica de tuberculosis. Sin embargo, los pacientes presentaban una clínica tuberculosa muy lejana a la presente en nuestro entorno.

En Filipinas, como se ha expuesto en el presente trabajo, es frecuente que se desarrolle la tuberculosis extrapulmonar. A continuación, se exponen diferentes casos clínicos de pacientes con tuberculosis. La *ilustración 1* corresponde a una paciente embarazada de 33 semanas con tuberculosis extrapulmonar que se presentó en la consulta de ginecología con una escrófula en la zona lateral cervical sin ningún tratamiento antituberculoso. Y la *ilustración 2* muestra un paciente con tuberculosis ganglionar.



Ilustración 1



Ilustración 2

En la siguiente imagen se muestra una fotografía de una niña que acudió a la clínica de las Siervas de María en Lagonoy en febrero de 2020 con una escrófula en la zona cervical.



Ilustración 3

El niño que se presenta a continuación presenta una tuberculosis extrapulmonar, con afectación de la columna vertebral, conocido como *Mal de Pott*.



Ilustración 4

La tuberculosis osteoarticular es más frecuente en la zona vertebral, pero en casos de tuberculosis grave puede afectar a cualquier otra zona ósea, como es el caso del paciente presentado en las *ilustraciones 5 y 6*, con una afectación en la articulación radio-cubital distal.



Ilustración 5

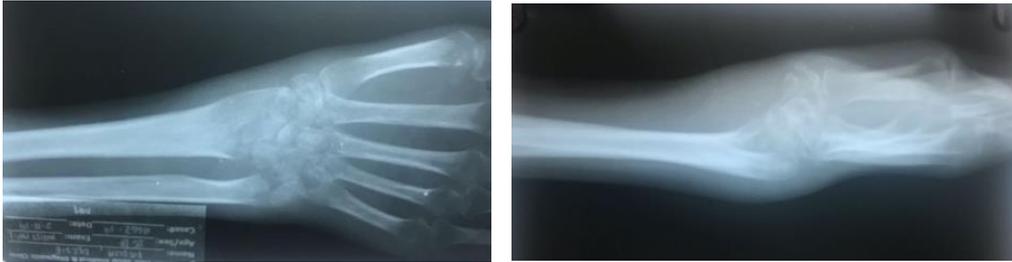


Ilustración 6

En las imágenes que se han expuesto se puede observar una forma de tuberculosis mucho más grave que la presente en nuestro medio. Los pacientes que se ha presentado no seguían tratamiento antituberculoso, lo que muestra que en las zonas más desfavorecidas el riesgo de que los pacientes con tuberculosis evolucionen a formas graves es mayor. Además, sin un adecuado tratamiento, el riesgo de diseminación de la infección es mayor, lo que explica que en países en vías de desarrollo como Filipinas las tasas de incidencia sean mucho más elevadas respecto a países como España.

6. CONCLUSIONES

1. La tuberculosis extrapulmonar es más frecuente y grave en Filipinas que en España.
2. En España la incidencia de la tuberculosis ha disminuido por la reducción de las tasas de VIH, pero sigue presente especialmente en población inmigrante.
3. Para conseguir los objetivos de erradicación, la OMS propone en sus últimos documentos, el diagnóstico precoz de la tuberculosis, adecuado tratamiento con apoyo estrecho y su seguimiento, lo que favorece la tasa de curación de la tuberculosis y la ruptura de la cadena de contagios.
4. La epidemia del COVID-19 puede revertir los logros conseguidos hasta el momento y empeorar la epidemia de la tuberculosis
5. El tratamiento inmunosupresor administrado para el COVID-19 puede reactivar en un futuro la tuberculosis en pacientes con infección latente, en un futuro.
6. Se considera fundamental el papel de las organizaciones religiosas y privadas para complementar el sistema público sanitario de Filipinas, especialmente en las zonas rurales más desfavorecidas con escasez de recursos y difícil acceso al sistema sanitario.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Department of Health. Manual of Procedures of the National Tuberculosis Control Program [Internet]. 5th ed. Manila; 2014 [citado 2 de febrero de 2021]. Disponible en: www.ntp.doh.gov.ph/downloads/NTP_MOP_5th_Edition.pdf%0D
2. Organización Mundial Salud. Informe Mundial sobre la Tuberculosis [Internet]. 2019 [citado 4 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
4. World Health Organization. Department of Health Republic of the Philippines. Philippines-WHO Country Cooperation Strategy 2017-2022 [Internet]. 2017 [citado 4 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13584/WPRO-2017-DPM-003-eng.pdf>
5. Sayo A, Grace E, Jeffrey A, Villanueva A, Han S, Suzukib J et al. COVID-19 screening on a tuberculosis ward in Manila, the Philippines. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100167>
6. Mother D, Liberati A, Tetzlaff J TPG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. 2009;135:507-11.
7. Oficina de informacion diplomática del Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación de España. Ficha Pais de Filipinas [Internet]. 2020 [citado 15 de febrero de 2021]. Disponible en: http://www.exteriores.got.es/Documents/FichaPais/FILIPINAS_FICHA_PAIS.pdf
8. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. 2020 [actualizado 17 de mayo; acceso 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int>
9. Dlodlo R, Brigden G, Heldal E, Allwood B, Chiang C, Fujiwara P, Graham S et al. Management of Tuberculosis: a Guide to Essential Practice. [Internet]. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2019 [citado 6 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://theunion.org/technical-publications/management-of-tuberculosis-a-guide-to-essential-practice>
10. Martin C, Aguilo N, Marinova D, Gonzalo J. Update on TB Vaccine Pipeline. *Applied Sciences*. Switzerland; 2020;10:1-15.
11. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. 2019 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

12. Chiang C, Islam T, Xu C, Chinnayah T, Garfin A, Rahevar K, et al. The impact of COVID-19 and the restoration of tuberculosis services in the Western Pacific Region. *Eur Respir J*. 2020;56:3-5.
13. Visca D, Ong C, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. 2020;19-21.
14. Longo L, Kasper D, Jameson H, Fauci A, Hauser S. Harrison: Principios de Medicina Interna. [Internet]. 18th ed. McGraw-Hill Interamericana de España. 2011 [citado 3 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/38994244/Harrison_Principios_de_Medicina_Interna_Vol_1_18a_Edición_
15. Ragonnet R, Trauer J, Geard N, Scott N, McBryde E. Profiling Mycobacterium tuberculosis transmission and the resulting disease burden in the five highest tuberculosis burden countries. *BMC Med*. 2019;17:1-12.
16. Snow K, Yadav R, Denholm J, Sawyer S, Graham S. Tuberculosis among children, adolescents and young adults in the Philippines: a surveillance report. *Western Pacific surveillance and response journal: WPSAR*. 2018;9:16-20.
17. Margarit A, Simó S, Rozas L, Deya À, Barrabeig I, Gené A, et al. Tuberculosis en el adolescente; reto y oportunidad de evitar el contagio a la comunidad. *Anales de Pediatría*. 2017;86:110-114.
18. White L, Edwards T, Lee N, Castro M, Saludar N, Calapis R, et al. Patterns and predictors of co-morbidities in Tuberculosis: A cross-sectional study in the Philippines. *Scientific Reports*. 2020;10:1-12.
19. Lee N, White L, Marin F, Saludar N, Solante M, Tactacan-Abrenica R et al. Mid-upper arm circumference predicts death in adult patients admitted to a TB ward in the Philippines: A prospective cohort study [Internet]. *PLoS ONE*. 2019;14:1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218193>
20. Hanson C, Oberg M, Brown J. Finding the Missing Patients With Tuberculosis: Lessons Learned From Patient-Pathway Analyses in 5 Countries. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;216: 686-95.
21. García A, Navarro C, Martínez L, López M, Corral I, Gómez E, et al. Forty years of Tuberculous meningitis: The new face of an old enemy. *Int J Infect Dis*. 2020;99:62-8.
22. González A, Carpintero L, Fortún J, Navas E, Martín P, et al. Changes in tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients in a Spanish tertiary hospital (1995-2013). *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2018;31:329-35. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L6234>

23. Macías A, Sánchez A, Salvador F, Villar A, Tórtola T, Saborit N, et al. Epidemiology and diagnosis of pleural tuberculosis in a low incidence country with high rate of immigrant population: A retrospective study [Internet]. Vol. 78, International Journal of Infectious Diseases. International Society for Infectious Diseases; 2019;78:34-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.10.005>
24. Manzanares S, Jane M. From control of tuberculosis to control of infection: WHO recommendations for low-prevalence countries. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*. 2019;21:1-4.
25. Soriano A, Caylà J, Gonçalves A, Orcau À, Noguera A, Padilla E, et al. Tuberculosis infection in children visiting friends and relatives in countries with high incidence of tuberculosis: A study protocol. 2020;99:36.
26. Gonzalez J, Garcia J, Anibarro L, Vidal R, Estebann J, Blanquer R et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Elsevier; 2010;46:255-74.
27. Carroll C, Pfaller M, Landry M, McAdam A; Patel R. Manual of clinical microbiology [Internet]. 12th ed. Washington DC; 2019;6:54-90 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ebooks.com/en-us/book/209921218/manual-of-clinical-microbiology/karen-c-carroll/>
28. Morishita F, Garfin A, Lew W, Oh K, Yadav R, Reston J et al. Bringing state-of-The-Art diagnostics to vulnerable populations: The use of a mobile screening unit in active case finding for tuberculosis in Palawan, the Philippines. *PLoS ONE*. 2017;1-7.
29. Castellanos E, Carrillo M. Prevalence of reactivity to the tuberculin test and associated factors in the population attended at a drug addiction center in the period 2013-2016. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*. 2018;1-43.
30. Tupasi T, Garfin A, Kurbatova E., Mangan J, Orillaza R, Naval L, et al. Factors associated with loss to follow-up during treatment for multidrug-resistant tuberculosis, the Philippines, 2012-2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22:491-502.
31. Kappelhoff B, Huitema A, Sankatsing S, Meenhorst P, Gorp E, Mulder J, et al. Population pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:276-86.
32. Sharma A, Hill A, Kurbatova E, Walt M, Kvasnovsky C, Tupasi T, et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:707-15.

33. Tupasi T, Garfin A, Mangan J, Orillaza R, Naval L, Balane G, et al. Multidrug-resistant tuberculosis patients' views of interventions to reduce treatment loss to follow-up. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2017;21:23-31.
34. Gler MT, Guilatco R, Caoili JC, Ershova J, Cegielski P, Johnson JL. Weight Gain and response to treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Vol. 89, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013;89:943-9.
35. Mangan J, Tupasi T, Garfin A, Lofranco V, Orillaza R, Basillo R et al. Multidrug-resistant tuberculosis patients lost to follow-up: Self-reported readiness to restart treatment. *International J Tuberculosis Lung Dis*. 2016;20:1205-11.
36. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of M. tuberculosis Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med*. 2018;379:138-49.
37. Tait DR, Hatherill M, Meeren O, Ginsberg AM, Brakel E, Salaun B, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01 E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;381:2429-39.
38. World Health Organization. Tuberculosis and COVID-19: Considerations for tuberculosis care. *World Heal Organ [Internet]*. 2021 [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf>