

# Protocolos Clínicos SEIMC

Editores: J.M. Aguado, B. Almirante, J. Fortún

VII

## Tuberculosis

Coordinador: J. M. Aguado

**G. Rufi**

**J. A. García Rodríguez**

**J. Solera**

**S. Moreno**



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA  
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

---

# Tuberculosis

---

*Coordinador:*  
**J. M. Aguado**  
Hospital 12 de Octubre, Madrid.

<i>Tuberculosis pulmonar</i> .....	3
<i>Tuberculosis extrapulmonar</i> .....	17
<i>Profilaxis de la tuberculosis</i> .....	25
<i>Tuberculosis en inmunodeprimido</i> .....	35

**G. Rufi.** Hospital de Bellvitge, Barcelona.  
**J. A. García Rodríguez.** Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, La Coruña.  
**J. Solera.** Hospital General de Albacete, Albacete.  
**S. Moreno.** Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

# Tuberculosis

## *Tuberculosis pulmonar*

La tuberculosis pulmonar constituye un 75 % de todas las formas de tuberculosis, y es la que contribuye de forma fundamental a la transmisión y por tanto al mantenimiento de la enfermedad tuberculosa, especialmente las formas bacilíferas. Su tratamiento debe de considerarse con una doble vertiente: la actuación individual que supone la curación de un paciente enfermo, y como una medida de Salud Pública que trata de interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad tuberculosa. Por otra parte el control de la tuberculosis, no solo depende de la prescripción de un tratamiento correcto, sino de asegurar su administración durante el tiempo adecuado, y del estudio de los contactos de los pacientes, todo lo cual requiere una organización que contemple aspectos no solo médicos sino también sociales de los pacientes y de sus contactos.

### 1. Bases del tratamiento de la tuberculosis

El tratamiento de la tuberculosis pretende conseguir la negativización de los cultivos en el menor tiempo posible, prevenir la aparición de resistencias, y asegurar la curación completa sin recaídas, y su riesgo más grande es el de provocar resistencias adquiridas. Si se quieren conseguir con éxito estos objetivos se tienen que cumplir estrictamente unos principios básicos que son:

#### Uso simultáneo de diversos fármacos

Se fundamenta en que cuando una población de bacilos tuberculosos, que nunca ha estado en contacto con fármacos, alcanza un número determinado de baci-

los, aparecen de forma espontánea mutantes resistentes a dichos fármacos. Estos bacilos se conocen como mutantes resistentes naturales. Su aparición está relacionada con la densidad de la población bacilar y su velocidad de crecimiento, y también con el tiempo de exposición y las características de los diferentes fármacos. Así el número de bacilos necesarios para que aparezca una mutante resistente a isoniácida (H) es de  $10^5$ -  $10^6$ , para rifampicina (R)  $10^7$ - $10^8$ , para estreptomycinina (S)  $10^5$ - $10^6$ , para piracinamida (Z)  $10^2$ - $10^4$ , para etambutol (E)  $10^6$ , siendo mucho menor para los fármacos de segunda línea. Se comprende pues, que si se administra un solo fármaco a un paciente cuya densidad de población bacilar es elevada (como ocurre en las cavernas tuberculosas), inicialmente se destruye la mayoría de la población bacilar, pero con el paso del tiempo las mutantes resistentes darán origen a una población bacilar totalmente resistente. Esto se corresponde clínicamente, con una mejoría inicial y negativización del esputo, seguida de un empeoramiento clínico y de la reaparición de bacilos en el esputo. Si por el contrario se administra una combinación de fármacos resulta matemáticamente imposible que la población bacilar sea lo suficientemente numerosa como para seleccionar mutantes resistentes ya que no cabría en el organismo. Esta resistencia es de tipo cromosómico, definitiva, e irreversible y representa la pérdida del fármaco para toda la vida del paciente

En base a esto, el tratamiento debe de constar de dos fases: una fase inicial o intensiva en la que se han de usar al menos tres fármacos para impedir el desarrollo de mutantes resistentes entre los bacilos que existen en el huésped, y posteriormente una vez conseguida la reducción del mayor número de bacilos posible, basta con seguir con 2 fármacos, es la llamada fase de consolidación o continuación.

Además de la resistencia natural, existen otros dos tipos de resistencia que deben de tenerse en cuenta al plantear una pauta de tratamiento, la resistencia primaria y la adquirida o secundaria. La resistencia secundaria o adquirida, es el producto de un tratamiento incorrecto. Cuando se indica un tratamiento con un solo fármaco o asociaciones de dos fármacos a un paciente que ya tiene resistencia a uno de ellos, lo que pasará es que se seleccionan los bacilos mutantes naturalmente resistentes al fármaco activo, ya que tampoco son destruidos por el otro fármaco administrado, y esto permitirá que se multipliquen libremente y pasen a constituir una nueva población, ahora resistente a los dos fármacos. Para evitarla, hay que asegurar siempre el uso de una correcta asociación de fármacos que no hayan sido utilizados anteriormente, o que, si lo fueron, haya sido de forma adecuada, es decir a dosis correctas y en combinación.

La resistencia primaria es la que se presenta en pacientes que nunca han estado expuestos anteriormente a fármacos antituberculosos. Su mecanismo de adquisición no está bien establecido. Se cree que es el resultado del contagio por bacilos con resistencias adquiridas. La mayoría de veces la resistencia es a un solo fármaco que suele ser isoniacida o estreptomycinina.

### Duración suficiente del tratamiento

Hay que mantenerlo durante un tiempo prolongado para eliminar las diferentes poblaciones bacilares y evitar así la aparición de recidivas. Desde los estudios in vitro de Mitchinson y col. del British Medical Research Council (BMRC), se sabe que todo paciente tiene diversas poblaciones bacilares intra y extracelulares, con una gran variedad en su actividad metabólica y velocidad de crecimiento, que pueden ser interferidos de forma diferente por los distintos fármacos antituberculosos.

Habría una primera subpoblación constituida por bacilos extracelulares, que son las que están en activa multiplicación, preferentemente en las paredes de las cavernas donde el contenido de oxígeno es alto; estos, por su cuantía, son los que determinan la gravedad de la enfermedad y el contagio, y los que tienen una gran cantidad de mutantes naturales inicialmente resistentes. Sobre esta subpoblación actuarían los fármacos bactericidas (H,R,S) cuya acción sería máxima durante los primeros días del tratamiento. Una segunda subpoblación localizada en el material caseoso donde el pH es neutro, pero el contenido de oxígeno es bajo, y que estaría la mayor parte del tiempo con una actividad metabólica muy reducida, y que únicamente la presentaría durante periodos cortos, en los cuales actuarían los fármacos. En esta población, R sería el más efectivo puesto que para ejercer su actividad bastaría con perio-

dos cortos de actividad metabólica a diferencia de los otros fármacos, incluida H, que precisarían de periodos más largos para actuar.

Una tercera subpoblación, predominantemente intracelular, sometida a un pH ácido, sobre la cual ejercería su mayor acción piracinamida Z. Se ha postulado sobre la existencia de una cuarta subpoblación, que permanecería en latencia durante unos periodos tan largos que ningún fármaco podría erradicarla y que finalmente sería extinguida por las defensas del organismo. Los bacilos de la segunda y tercera población, al tener un crecimiento lento o intermitente, obligan a prolongar el tratamiento para conseguir su extinción.

La duración del tratamiento es, por tanto, fundamental para conseguir la curación definitiva. El descubrimiento de la R, permitió acortar la duración a 9 meses, y con el redescubrimiento de Z a los 6 meses actuales

Los fármacos bactericidas producen la mejoría clínica y la rápida reducción de la población bacilar. Los fármacos esterilizantes determinan la destrucción de los bacilos persistentes, y si son administrados durante un tiempo suficiente, se conseguirá la curación.

### Dosificación y dosis única

La dosificación de los fármacos se ha de realizar de acuerdo con el peso y la edad. Se ha de administrar, siempre que sea posible, en ayunas, y no ingerir ningún alimento hasta que no hayan pasado 15-30 minutos.

La eficacia de los fármacos antituberculosos depende de las dosis en que se usan. A dosis bajas no tienen efecto y provocan la aparición de resistencias, cosa que los inutiliza para el resto de la vida del paciente. Si se utilizan a dosis mayores de las necesarias aumenta la posibilidad de efectos adversos. La administración de todos los fármacos ha de ser simultánea y en una sola toma, ya que así no sólo se actúa con más eficacia sobre los bacilos, sino que además se facilita el cumplimiento y la supervisión de la medicación.

Se ha demostrado que actúan igual si se administran cada día o sólo dos o tres veces por semana, ya que bastan pocas horas de contacto del bacilo con la mayoría de los fármacos antituberculosos, para que su multiplicación se vea inhibida durante periodos que varían según el medicamento, entre tres y nueve días. Esto ha permitido establecer pautas de tratamiento intermitente, lo cual facilita la administración de cada medicamento bajo una supervisión estricta.

Basados en estos principios se han conseguido pautas terapéuticas que han permitido tasas de curación cercanas al 100%. En la práctica, el incumplimiento por parte de los pacientes, o los errores en la prescripción sigue conduciendo a fracasos terapéuticos y a la aparición de bacilos resistentes.

## 2. Fármacos antituberculosos

Se clasifican en dos grupos. Los de primera línea, que son bactericidas y de elección para el tratamiento de casos nuevos. Son: H,R,Z y S. También se incluye etambutol (E), aunque sólo es bacteriostático, pero se usa junto a los de primera línea por su propiedad de prevenir la resistencia a dichos fármacos, especialmente si se sospecha la posibilidad de que haya una resistencia primaria. Los fármacos de segunda línea tienen una menor actividad antituberculosa y más efectos secundarios, por lo que su manejo es más difícil y se aconseja que solo los utilicen personal especializado. Los más utilizados son: protonamida (PT), etionamida (ET), capreomicina (CM), kanamicina (K), cicloserina (CS), PAS, tioacetazona y quinolonas.

A continuación se exponen las características más importantes de los fármacos de primera línea:

### Isoniacida

Tiene acción bactericida y esterilizante, si bien esta última es menos intensa que la de R y Z. Actúa sobre bacilos intra y extracelulares. Tiene buena absorción oral y su pico sérico máximo se consigue al cabo de 1-2 horas de la ingesta (pico 5 mg/L, CMI 0.05-0.2) Se distribuye por todo el organismo, si bien su concentración en líquido cefalorraquídeo es superior cuando las meninges están inflamadas. Se metaboliza en el hígado mediante acetilación.

Sus efectos adversos son escasos y el más importante es la toxicidad hepática, que puede ser de dos tipos: una leve, que ocurre en un 10-20% de casos y que se manifiesta por un aumento asintomático de transaminasas generalmente inferior a 3 veces el valor normal, que suele ser transitorio y autolimitado aunque no se suspenda su la medicación. Por otro lado produce, aproximadamente en un 1 % de los tratamientos, una hepatitis indistinguible de la hepatitis viral aguda. Se presenta con mayor frecuencia en las primeras semanas, pero puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. La frecuencia y la gravedad de la lesión hepática aumentan con la edad, el consumo de alcohol, el antecedente de hepatopatía y la desnutrición; también tiene relación con la dosis, y por eso se ha de tener presente ajustarla especialmente en las situaciones antes mencionadas. Remite cuando se retira la medicación, y en caso contrario puede evolucionar a la necrosis hepática masiva.

Otro efecto secundario, que a penas se ve a las dosis que actualmente se recomiendan, es la polineuritis. Se puede prevenir mediante la administración diaria de 10 mg. de piridoxina lo cual se aconseja en pacientes con aumento del riesgo de neuropatía como son: pacientes VIH+, diabéticos, alcohólicos, y con

malnutrición, o insuficiencia renal crónica. También se aconseja en las embarazadas y en pacientes con epilepsia. Otros efectos secundarios poco frecuentes son: toxicidad neurológica (neuritis óptica, encefalopatía), trastornos gastrointestinales, reacciones por hipersensibilidad, anemia hemolítica, ginecomastia, artralgias, capsulitis retráctil, síndrome lupus similar, pelagra. La H potencia la acción de hidantoína, disulfiram, carbamacepina, warfarina, y diacepam.

### Rifampicina

Es bactericida y esterilizante y actúa a través de la inhibición de la síntesis de RNA. Actúa sobre bacilos intra y extracelulares. Su absorción oral es rápida y buena; su pico máximo sérico se consigue al cabo de 1.5-2 horas de la ingesta (pico 6-7 mg/L, CMI 0.5). Su distribución es amplia. Atraviesa la barrera placentaria. La penetración a través de las meninges es escasa, pero aumenta cuando están inflamadas. Se elimina por vía renal y biliar, pasando a líquidos orgánicos como orina, lágrimas y sudor, que cogen un color anaranjado, lo cual permite un cómodo control de la automedicación. También puede teñir de forma permante las lentillas blandas. Es un fármaco poco tóxico y bien tolerado. Algunos efectos adversos aparecen tanto durante la administración diaria como en la intermitente, mientras que otros sólo se presentan con la administración intermitente, ya sea por prescripción o por irregularidad en la toma de un régimen diario.

Entre los efectos adversos con la administración diaria o intermitente destacan: erupciones cutáneas, trastornos gastrointestinales, trombocitopenia. Los efectos adversos con la administración intermitente son dosis dependientes, pero son raras si no se superan los 600 mg/día; entre estos efectos hay que destacar el síndrome gripal, anemia hemolítica e insuficiencia renal; estos últimos son raros y se acompañan de anticuerpos circulantes antirifampicina. Puede producir diversos efectos sobre el hígado; puede disminuir la captación de bilirrubina y también disminuir su excreción; por eso, un aumento de bilirrubina no indica necesariamente afectación hepática severa. También es un potente inductor enzimático y aumenta el metabolismo hepático de otras drogas con lo que disminuyen los niveles y por tanto la actividad de fármacos como: anticonceptivos orales, corticoides, metadona, dicumarínicos, hipoglicemiantes orales, propranolol, digital, anticonvulsivantes, teofilina, ketoconazol, dapsona, ciclosporina, barbitúricos, benzodiazepinas. Asimismo es bien conocida actualmente su interferencia con fármacos antirretrovirales de las familias de los inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Otras rifamicinas: rifabutina y rifapentina.

Rifabutina, en comparación con R presenta: mejor absorción en enfermedad avanzada por VIH, mejor tolerancia en hepatotoxicidad por R, menores interacciones medicamentosas (azoles, metadona, anticomiciales). Es más activa que R contra *M. avium* y se ha utilizado en profilaxis y tratamiento de las infecciones por *M. avium*, y hay mucha menor experiencia publicada en el tratamiento de las infecciones por *M. tuberculosis*. La limitada experiencia en el tratamiento de la tuberculosis parece demostrar, cuanto menos, resultados similares a los de R, tanto en pacientes VIH+, como negativos. En los últimos años se ha utilizado extensamente en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes VIH+ por su menor interacción con los antirretrovirales. Rifapentina en comparación con R tiene: una vida media más larga que R, resistencia cruzada, elevada actividad in vitro (CMI menor), similar toxicidad, mucha mayor unión a albúmina sérica, CMI mayor en los macrófagos, menor actividad bactericida en cultivos en fase estacionaria. La posibilidad de administrarla una vez por semana es su principal atractivo, por lo que su empleo potencial sería formando parte de las pautas intermitentes debido a su larga vida media. Falta experiencia clínica que permita establecer claramente su papel en el tratamiento de la tuberculosis.

### Piracinamida

Es un compuesto sintético redescubierto en la década de los 80 que ha permitido los tratamientos cortos de la tuberculosis. Se desconoce su mecanismo de acción. Actúa fundamentalmente sobre los bacilos intracelulares en ambiente ácido. La absorción intestinal es completa; consigue el pico sérico a las 2 horas (pico 30-50 mg/L,

CMI 20). Su distribución es buena. Atraviesa bien la barrera hemato-encefálica, incluso con meninges intactas. Se elimina por vía renal, en forma metabolizada.

Su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad, que es dosis-dependiente, y rara si no se sobrepasa la dosis de 30 mg/kg/día. El temor de que la adición de Z, aumentara la hepatotoxicidad de la combinación HR, no se confirmó en los ensayos clínicos controlados, a raíz de los estudios de los tratamientos cortos, observándose frecuencia similar cuando a la combinación H,R se añadía Z.

Otros efectos adversos son: reacciones cutáneas de hipersensibilidad, fotosensibilidad, artralgias, e hiperuricemia que raras veces desencadena crisis de gota si el paciente no es un gotoso previo, y que es un buen marcador de la ingesta del fármaco.

Etambutol: Es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático a las dosis habituales. Inhibe la síntesis del RNA. Es un fármaco bien tolerado que se utiliza como complemento de los esquemas terapéuticos en la fase inicial. Su absorción oral es buena; consigue el pico sérico a las 2-4 horas (pico 4 mg/L con dosis de 15 mg/kg, CMI 1-5). Se distribuye ampliamente por los tejidos y atraviesa con dificultad la barrera hemato-encefálica incluso con meninges inflamadas. Se excreta por vía renal y en escasa cantidad por heces. Su mayor y más grave efecto adverso es la neuritis óptica. Puede ser uni o bilateral y su presentación es dosis dependiente, si bien es rara a las dosis recomendadas. Las manifestaciones iniciales consisten en disminución de la agudeza visual, visión borrosa, y pérdida de la visión para el color rojo-verde. Si no se retira el fármaco a tiempo puede producirse ceguera. El riesgo de toxicidad ocular aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Otros efectos secundarios menos frecuentes son: hiperuricemia moderada, neuritis periférica, cuadros de hipersensibilidad cutánea y trastornos gastrointestinales.

### Estreptomina

Es un antibiótico aminoglucósido bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis del RNA-DNA, dañando las membranas celulares del bacilo. Se administra vía intramuscular. Difunde por todos los tejidos, pero pasa con dificultad la barrera hemato-encefálica (pico 40 mg/L con 15 mg/kg, CMI 8). Se elimina por vía renal. Su efecto adverso más importante es la afectación de la rama vestibular del octavo nervio craneal, que provoca una laberintitis que se revela precozmente por vértigo, debida a lesiones neuronales irreversibles pero que se

llega a compensar bien por los mecanismos nociperceptivos osteoarticulares y oculares. La dihidroestreptomina no se ha de utilizar porque afecta la rama coclear del octavo nervio y produce una sordera difícil de detectar, ya que suele tener un largo período de latencia, es irreversible y no se puede compensar. La toxicidad sobre el octavo nervio es dosis dependiente y se incrementa con la edad, sobre todo a partir de los 50 años, y con la insuficiencia renal. Por sí misma, la S también puede producir nefrotoxicidad aunque es poco frecuente. Otros efectos adversos son: reacciones de hipersensibilidad, parestesias peribucales, anemia aplásica, agranulocitosis, y bloqueo neuromuscular.

Fármacos de segunda línea. Dosis diaria	
Inyectables (i.m.)	
Capreomicina	15 mg/kg (máx. 1 g)
Amicacina	15 mg/kg (máx. 1 g)
Orales	
Etionamida	15 mg/kg (máx. 1 g)
Cicloserina	15 mg/kg (máx. 1 g)
Ofloxacina	400 mg/12 h
Ciprofloxacina	750 mg/12 h
PAS	10-12 g
Tiazetona	150 mg
Clofamicina	300 mg

Fármacos de segunda línea. Principales efectos adversos	
Capreomicina	Disfunción renal, vértigo, ototoxicidad
Amicacina	Disfunción renal, ototoxicidad
Etionamida	Intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad
Cicloserina	Trastornos neuropsiquiátricos
PAS	Intolerancia gastrointestinal, toxicodermia
Tiazetona	erupciones cutáneas, pénfigo, alteraciones hematológicas
Clofamicina	Intolerancia gastrointestinal, pigmentación cutánea

### 3. Intolerancias, reacciones por hipersensibilidad y toxicidad a los fármacos antituberculosos

Todos los fármacos antituberculosos pueden provocar efectos secundarios indeseables, cuyo conocimiento es necesario para detectarlos cuando se presentan, y evitar así la yatrogenia que se puede derivar y cambios o retirada innecesaria de fármacos de primera línea.

Ya se han visto muchos de estos efectos con cada uno de los fármacos. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el enfermo tuberculoso puede ser portador de enfermedades asociadas, como hepatopatía o nefropatía, que condicionan el uso de algunos de estos fármacos y que son analizados en el apartado de los tratamientos antituberculosos en situaciones especiales.

En algunas ocasiones aparecen trastornos digestivos por intolerancia, como anorexia, náuseas, dolor abdominal y vómitos, que se corrigen, en general, con tratamiento sintomático sin tener que suspender la

medicación. Estos síntomas, exceptuando la ictericia, son superponibles a los producidos por la hepatitis tóxica, pero evidentemente su trascendencia es menor. En cualquier caso, es aconsejable en estas circunstancias, practicar pruebas de función hepática y, si son normales, tranquilizar al paciente y administrar tratamiento sintomático o incluso separar la toma de medicamentos antes de proceder a un cambio de medicación, en especial si se trata de fármacos de primera línea.

#### Reacciones por hipersensibilidad

Acostumbran a presentarse en las primeras semanas del tratamiento. Las pueden producir todos los antituberculosos, y se manifiestan principalmente por fiebre, que en algún caso se confunde con la propia de la enfermedad, y por erupciones cutáneas o prurito. Habitualmente las reacciones por hipersensibilidad son poco importantes, limitadas, y ceden con antihistamínicos, sin modificar la pauta medicamentosa. En ocasiones, la severidad de la reacción obliga a suprimir el fármaco responsable, con lo que remitirá.

#### Dosificación de los principales fármacos antituberculosos en pautas diarias o intermitentes

Fármaco	Diaria	2 veces por semana	3 veces por semana
Isoniacida	5 mg/kg (max. 300)	15 mg/kg (max. 900)	15 mg/kg (max. 900)
Rifampicina	10 mg/kg (max. 600)	10 mg/kg (max. 600)	10 mg/kg (max. 600)
Piracinamida	30-35 mg/kg <50 kg: 1,5 g 51-74 kg: 2 g >75 kg: 2,5 g	2,5-3,5 g <50 kg: 2,5 g 51-74 kg: 3 g >75 kg: 3,5 g	2-3 g <50 kg: 2 g 51-74 kg: 2,5 g >75 kg: 3 g
Estreptomina	0,75-1 g*	0,75-1 g	0,75-1 g
Etambutol	15 mg/kg**	50 mg/kg	30 mg/kg

\*0,750 mg en mayores de 50 años, o si menos de 50 kg de peso

\*\*25 mg/kg los 2 primeros meses

Posteriormente se administran los fármacos por separado, con un intervalo de 3-4 días, empezando por los que se consideren los menos probables de la reacción. No es infrecuente la aparición de eritema que afecta la cara y parte superior del tronco, poco después de la administración de Z. Esta reacción es autolimitada, cediendo en general, sin modificar la medicación.

### Toxicidad hepática

La toxicidad hepática es el efecto adverso más temible del tratamiento antituberculoso. Los fármacos de primera línea potencialmente hepatotóxicos son H,R y Z; E y S no producen toxicidad hepática. Entre los fármacos "de reserva" se ha descrito hepatotoxicidad con etionamida/protionamida, PAS, y tioacetazona.

Ya se han analizado previamente (ver apartado fármacos antituberculosos) la frecuencia y las características de la toxicidad hepática producida por los principales fármacos antituberculosos. El manejo de pacientes con hepatotoxicidad por fármacos puede verse complicada por la falta de una definición clara y homogénea del concepto de hepatitis, y de cuándo es preciso suprimir o modificar un tratamiento. La British Thoracic Association definía, en su primer informe sobre los resultados del esquema de 6 meses, la hepatitis como: la presencia de alteraciones de las pruebas de función hepática de forma persistente, con o sin síntomas, lo cual en opinión del médico responsable del paciente, justificara parar el tratamiento, temporal o permanentemente. Otros autores al describir la frecuencia de hepatitis, hacen referencia únicamente a los casos de hepatitis con ictericia y finalmente en otras ocasiones se aconseja parar el tratamiento si la cifra de transaminasas supera en 5 ocasiones el valor normal. El conocimiento de los mecanismos de la hepatotoxicidad, y de su frecuencia son imprescindibles para no actuar por exceso ocasionando cambios innecesarios, ni por defecto no detectando una complicación que puede ser potencialmente fatal. En el apartado, control del tratamiento se hace referencia al manejo de la toxicidad hepática.

### Toxicidad renal

La nefrotoxicidad de los antibióticos aminoglucósidos es bien conocida y, generalmente, dosis dependiente. La capreomicina puede producir lesión tubular renal que se acompaña de un aumento de la eliminación urinaria de potasio y magnesio.

También es bien conocida la posible toxicidad renal de la R. La toxicidad renal por R es rara, y se ha descrito más frecuentemente con las pautas intermitentes. Ha sido descrita la aparición brusca de oliguria-

anuria con fiebre y dolor lumbar por necrosis tubular aguda. En otros casos se ha descrito una nefritis intersticial aguda, con signos de hipersensibilidad con fiebre, mialgias, eosinofilia además de vómitos y alteración de las pruebas de función hepática. Suele ser reversible al cabo de pocas semanas, pero se han descrito casos más graves con necrosis cortical e insuficiencia renal irreversible.

### Toxicidad sobre el VIII par craneal

Es común a los aminoglucósidos. La estreptomina tiene toxicidad especialmente sobre la rama vestibular como ya se ha comentado. La capreomicina y la amicacina utilizadas en retratamientos tienen asimismo toxicidad sobre el VIII par.

## 4. Pautas terapéuticas

La pauta de 6 meses es actualmente la considerada de elección.

Con la introducción de la R el tratamiento de la tuberculosis experimentó un cambio radical, permitiendo acortar la duración de 18-24 meses del esquema clásico (H,S,PAS) a 9 meses (H,R,con S o E los 2 primeros meses). Esta pauta constituyó el tratamiento de elección hasta el redescubrimiento de la Z, cuya potente actividad contra los bacilos localizados en el interior de los macrófagos, aumenta la capacidad esterilizante de la combinación HR.

Desde 1986, tras los estudios realizados básicamente por el British Medical Research Council, tanto la Unión Internacional contra la Tuberculosis como las Sociedades Inglesa y Americana del Tórax recomendaron abiertamente la pauta de 6 meses para el tratamiento de casos iniciales de tuberculosis pulmonar, tanto en adultos como en niños.

La eficacia de esta combinación se basa en el elevado poder bactericida y esterilizante de la asociación HRZ. Además, la combinación HR proporciona la potencia necesaria para impedir el desarrollo de mutantes resistentes hasta en las grandes poblaciones bacilares. Otra ventaja adicional de este esquema es que, incluso pacientes que abandonan el tratamiento precozmente pueden estar curados, puesto que diversos estudios demuestran que un elevado porcentaje de pacientes curan con sólo 3 ó 4 meses de tratamiento, sobre todo aquellos en que la baciloscopia es negativa. No es preciso enfatizar, sin embargo, que en el momento actual, la duración mínima de todos los casos de tuberculosis pulmonar (con confirmación bacteriológica o no) debe de ser de seis meses.

Ventajas adicionales de este esquema son: a) los pacientes que recaen tras un abandono precoz se pueden retratar con el mismo esquema, puesto que no da lugar a aparición de resistencias adquiridas, y b) esta combinación ha demostrado una buena eficacia en el tratamiento de pacientes con cepas inicialmente resistentes a H y S, de forma que dicha resistencia inicial influye escasamente en los resultados del tratamiento.

### Pauta de seis meses (2 RHZ / 4 RH):

Fase inicial: durante los dos primeros meses se administran RHZ.

Fase de consolidación: pasados los dos meses se continúa con RH hasta el sexto mes. Aunque los primeros estudios incluían S o E los dos primeros meses, la asociación de E o S como cuarto fármaco parece que aporta poco al resultado final del tratamiento. Su principal aportación sería en el tratamiento de pacientes infectados con cepas inicialmente resistentes como se ha comentado anteriormente. Es por esto que, en los países que tienen baja prevalencia de resistencias primarias (menos del 4%), se tiende a suprimirla. Un problema adicional se puede plantear en pacientes adictos a drogas por vía parenteral, en los que debido a un menor cumplimiento del tratamiento, la frecuencia de resistencia adquirida puede ser mayor, y también en inmigrantes recientes de países con resistencia primaria elevada.

### Pauta de nueve meses (2 RHE / 7 RH):

Esta pauta ya no es considerada como la estándar, y actualmente constituye la alternativa a la de seis meses cuando no se pueda utilizar Z.

Fase inicial: durante dos meses se administra RH y E o S.

Fase de consolidación: se prosigue con RH hasta el noveno mes.

### Pautas intermitentes

Se fundamentan en el hecho que la dosis única de los fármacos consigue picos séricos elevados y activos que consiguen frenar el crecimiento de los bacilos durante periodos largos de tiempo, lo cual posibilita alargar la frecuencia de administración. El principal problema de estos tratamientos es que requieren una meticulosa supervisión para asegurar el cumplimiento, ya que si no es así no se puede asegurar la curación sin riesgo de recidiva.

Son muchos los esquemas que han sido ensayados, de los cuales destacan, como más útiles:

Pauta intermitente de 9 meses (1 RHE o S / 8 R2H2):

Consiste en una primera fase que dura un mes y en la cual se administra diariamente RH y E o S y una segunda fase con la administración, dos veces por semana, de RH. Los resultados son similares a los de la pauta continua, si bien los efectos adversos son un poco más importantes.

Pauta intermitente de 6 meses:

-Pautas de 6 meses parcialmente o totalmente intermitentes han sido utilizadas, se han mostrado altamente eficaces, y consituyen alternativas al tratamiento diario durante seis meses.

Estas pautas pueden constar de una primera fase de tratamiento diario con una duración de 2 semanas, uno, o dos meses, seguida el resto del tiempo de administración intermitente o pueden ser intermitentes desde el inicio del tratamiento. Las variantes mas experimentadas son las siguientes:

-Pautas con fase inicial diaria

2 HRZ /4 H3R3

2 HRZ /4 H2R2

Como en las pautas diarias, es aconsejable añadir E o S en las zonas con resistencia primaria elevada.

-Pautas totalmente intermitentes

2 E3H3R3Z3 / 4H3R3

2 S3H3R3Z3 / 4H3R3

Hay que resaltar que la dosis diaria de cada uno de los fármacos se aumenta en estos tratamientos intermitentes (ver tabla).

### Pautas alternativas

Los esquemas terapéuticos recomendados anteriormente se basan en el hecho de que se puedan usar simultáneamente R y H (y Z en las pautas de 6 meses) durante el tiempo previsto. Si alguno de ellos no puede ser utilizado o ha de ser sustituido en el transcurso del tratamiento (por resistencia o intolerancia), se ha de cambiar de pauta terapéutica de la forma en que se describe en el apartado de tratamiento de la tuberculosis resistente.

## 5. Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales

### Tratamiento de la tuberculosis del niño

Su tratamiento es igual que el del adulto, ajustando la dosis al peso. Como generalmente son enfermos nuevos, no tratados previamente, la pauta de 6 meses es la de elección. La S es un fármaco que se ha de excluir. En los más pequeños el E no es muy aconsejable, ya que es

difícil detectar una neuritis óptica; en caso de prescribirse E la dosis será de 20 mg/Kg/día.

En los recién nacidos de madres con tuberculosis pulmonar activa, la tuberculosis congénita es muy rara, pero no la transmisión perinatal, por lo tanto se debería de administrar H durante 3 meses y después proceder como en la QP primaria. (PT: - y RX: normal, parar la H).

### Tratamiento de la tuberculosis durante el embarazo y la lactancia

La pauta más utilizada ha sido la de 9 meses con RHE, y es la recomendada por la ATS/CDC, sin embargo esta pauta comporta una duración superior que la de la pauta con Z. No existe una extensa información sobre el uso de Z, pero tampoco se ha descrito teratogenicidad a las dosis empleadas habitualmente. Las recomendaciones del Comité de Tratamiento de la Unión Internacional contra la Tuberculosis, señalan que S es el único de los fármacos antituberculosos principales que no se debe de administrar durante el embarazo, y en el mismo sentido se expresa la British Thoracic Society. Por todo ello parece no haber inconvenientes en utilizar las pautas de 6 meses.

La S y los otros aminoglicósidos (capreomicina, kanamicina, amikacina) no se han de prescribir por la posibilidad de lesionar el aparato auditivo del feto.

Los fármacos antituberculosos se eliminan por la leche materna, pero a concentraciones tan bajas que no perjudican al lactante.

Se recomienda añadir piridoxina a las embarazadas mientras toman isoniácida.

### Tratamiento de la silicotuberculosis

Los resultados del tratamiento de la tuberculosis en pacientes con silicosis, antes de la utilización de la rifampicina, eran mucho peores que en pacientes con

tuberculosis pulmonar simple. Con la utilización de R y con pautas de duración muy prolongada se empezaron a obtener resultados similares a los de pacientes sin silicosis. Más recientemente, con pautas que incluyen Z en la fase inicial, y una duración total de 9 meses, se han conseguido buenos resultados, aunque algo inferiores a los obtenidos en pacientes sin silicosis (menor velocidad de conversión de esputo, superior porcentaje de fallos de tratamiento y de recaídas).

El tratamiento más aconsejable sería una fase inicial de dos meses de duración compuesta de ZHR con S o E seguida de HR hasta completar 12 meses.

### Tratamiento de la tuberculosis asociada a hepatopatía

A pesar de la potencial hepatotoxicidad de los principales fármacos antituberculosos (H,R,Z) ya comentada previamente, los pacientes con hepatopatía previa se pueden tratar con la pauta standard. En estos pacientes es necesario hacer una valoración previa completa de la función hepática y posteriormente se debe controlar rutinaria y cuidadosamente, puesto que la frecuencia y las consecuencias de una posible toxicidad hepática son mayores. En las últimas recomendaciones de la BTS se aconseja control semanal las dos primeras semanas, y bisemanal los 2 meses siguientes.

### Tratamiento de la tuberculosis en pacientes con nefropatía

La eliminación de R se influencia mínimamente por la alteración de la función renal, y se puede utilizar a las dosis habituales, y lo mismo ocurre con H.

Existe escasa información sobre el empleo de Z en pacientes con insuficiencia renal. Probablemente se ha de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (ver tabla).

#### Dosificación de los principales fármacos antituberculosos en insuficiencia renal

Fármaco	Ligera/Moderada	Severa
Isoniacida	300 mg/día	300 mg/día
Rifampicina	600 mg/día	600 mg/día
Piracinamida	1,5 g/día	2-2,5 g/3 v/semama*
Estreptomina	1,5 g/día	0,75 g/3 v/semama**

\*administrar 24 h antes de diálisis (40 mg/kg)

\*\*administrar 6-8 h antes de diálisis

#### Empleo de fármacos antituberculosos en situaciones especiales

Fármaco	Monitorizar/Ajustar	Embarazo	
	Hepatopatía /l. renal		
Isoniacida	Si	No	Posible
Rifampicina	Si	No	Posible
Piracinamida	Si	Si	Posible
Etambutol	No	Si	Posible
Estreptomina	No	Si	No

En el caso de la S, se deben reducir las dosis en pacientes con afectación significativa de la función renal. (ver tabla). Con los otros aminoglicósidos se han de modificar las dosis de acuerdo con el grado de alteración de la función renal; es aconsejable utilizar las tablas que existen para este fin.

E se elimina en gran parte por vía renal. Debido a que su actividad antituberculosa es inferior a la de S, y su riesgo potencial de toxicidad en caso de sobredosificación es mayor (ceguera versus toxicidad vestibular), es preferible utilizar S en caso de que se requiera un cuarto fármaco. Si no se puede evitar su utilización, sería conveniente monitorizar niveles séricos, y realizar controles oftalmológicos de forma periódica. Se debe reducir las dosis según el grado de insuficiencia renal. E se elimina con la diálisis; pacientes en diálisis periódica tres días por semana, pueden ser tratados correctamente con dosis de 25 mg /kg, 4-6 horas antes de la diálisis.

## 6. Control del tratamiento

### 1. Antes de iniciar el tratamiento

**Historia clínica.** Es necesario insistir en algunos aspectos fundamentales:

- posibles procesos asociados: embarazo, alcoholismo, hepatopatía, nefropatía, gota.
- medicación concomitante que pueda interferir o ser interferida por el tratamiento antituberculoso.
- establecer la situación respecto a la tuberculosis: caso inicial sin ningún tratamiento previo, quimioprofilaxis previa, recaída, paciente bacilífero crónico.

**Confirmar el diagnóstico** obteniendo muestras respiratorias (esputo, broncoscopia, aspirado gástrico) para cultivo, identificación y pruebas de sensibilidad siempre que sea posible.

**Comprobar la normalidad de los parámetros de la analítica básica o ajustar las dosis**, si procede, en caso contrario.

**Ajustar dosis al peso del paciente.**

**Analítica:** todos los pacientes deberían tener una analítica basal, que incluya: pruebas de función hepática y renal, uratos y hemograma completo.

**Se recomienda examen de agudeza visual** y de visión de colores en pacientes que recibirán etambutol, y **audiometría** si se administra un aminoglicósido (estreptomina, amikacina, kanamicina) o capreomicina.

**Hospitalización:** La mayoría de pacientes tuberculosos se pueden tratar desde el inicio ambulatoriamente. La hospitalización, que se sigue produciendo de forma

innecesaria en muchos casos, no ofrece ventajas, encarece el tratamiento y lleva consigo el riesgo de transmisión de la enfermedad sin unas medidas correctas de prevención (aislamiento respiratorio, ventilación efectiva, filtros de alta eficiencia, radiación ultravioleta...).

La necesidad de una hospitalización inicial del enfermo tuberculoso dependerá de su gravedad, enfermedades asociadas y sus circunstancias sociales. Siempre será lo más breve posible.

Indicaciones de hospitalización serían: formas graves de la enfermedad, asociación de enfermedades concomitantes, o pacientes que requieran exploraciones complementarias complejas.

**Educación sanitaria:** es imprescindible motivar a los pacientes para que sigan el tratamiento e instruirlos sobre los posibles efectos secundarios e insistir en que comuniquen inmediatamente cualquier sintomatología que aparezca durante el tratamiento. Por el contrario también se debe insistir en que no modifiquen o suspendan la medicación sin consulta previa.

**Aislamiento:** La necesidad de hospitalización para el aislamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar es un concepto erróneo. Los clásicos estudios de Madras demostraron que la mayoría de veces, la infección de los contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar ya se ha producido antes del diagnóstico del caso índice y que la incidencia de tuberculosis entre los mismos no se influenciaba si el tratamiento era ambulatorio o tras una estancia inicial en sanatorio. Además tras el inicio del tratamiento el número de bacilos presentes en el esputo se reduce rápida y considerablemente. Con los tratamientos actuales (HRZ) la carga bacilar disminuye unas 200 veces a las dos semanas del inicio del tratamiento y también lo hacen simultáneamente la intensidad de la tos y el volumen del esputo. Todo ello justifica que alrededor de dos semanas del inicio del tratamiento el riesgo de transmisión de la enfermedad sea mínimo. Se comprende pues, que más efectivas que el aislamiento, estén indicadas unas normas básicas de higiene durante las primeras semanas del tratamiento: taparse la boca al toser o estornudar, utilizar pañuelos desechables, y ventilar y solear bien las habitaciones.

### 2. Durante el tratamiento

Los controles periódicos son obligados para conseguir tres objetivos fundamentales: A) conseguir la **COLABORACIÓN** y evitar los errores en la automedicación, B) detección precoz de la **YATROGENIA**, y C) comprobar la **EFICACIA** del tratamiento.

A) Es imprescindible conseguir la colaboración y evitar los errores en la automedicación, usando para

conseguirla la estimulación y la educación sanitaria constante del paciente, ya que el abandono, la toma irregular de la medicación, y los errores en la posología son las causas principales del fracaso terapéutico. Es aconsejable comprobar el cumplimiento de la prescripción mediante la detección, sin aviso previo, de fármacos en la orina, para lo cual es suficiente, generalmente, con la observación de su color anaranjado, debido a la R o con la demostración de la presencia de metabolitos de H (Edius-Hamilton). La hiperuricemia producida por Z, presente en la mayoría de casos, es otro buen indicador de la ingesta del tratamiento.

### Asociaciones fijas

En la actualidad se dispone de preparados que combinan RHZ (Rifater: 50 mg de H, 120 mg de R y 300 mg de Z por gragea), o RH (Rimactazid, Rifinah: 150mg de H y 300 mg de R por gragea). Su biodisponibilidad es similar a la de las mismas dosis de estos fármacos administrados por separado. Su uso es aconsejable y se tendría que generalizar, ya que juntamente con una mayor comodidad de ingesta que mejora el cumplimiento, facilitan la prescripción, y presentan la ventaja, importantísima, de evitar la monoterapia y por tanto, si el paciente abandona el tratamiento, se evita la aparición de gérmenes con resistencias adquiridas ya que dejaría de tomar todos los fármacos simultáneamente.

Es preciso señalar que, aunque en teoría, se disminuye la posibilidad de errores en la prescripción, se debe tener cuidado con la similitud de los nombres que puede inducir a confusión: Rifaldin (R), Rimactan (R), Rimifon (H), Rifinah (RH), Rimactazid (RH), Rifater (RHZ).

B) Para la detección precoz de la **yatrogenia**, hay que valorar detenidamente los síntomas y reacciones adversas que pueden provocar los fármacos, para que no sea abandonada la medicación por molestias transitorias. Ante fenómenos graves se han de suprimir todos los fármacos hasta que se recupere el paciente y, posteriormente, volver a darlos sustituyendo el fármaco responsable de la reacción.

Es preciso recalcar que para el control de los efectos secundarios, la mejor medida es instruir a los pacientes de los mismos, y facilitarles el contacto inmediato con el personal sanitario que los controla, y en este sentido las visitas rutinarias deben de servir para reforzar este punto además de estimular a seguir el tratamiento.

Los controles analíticos rutinarios, probablemente no son necesarios si la analítica antes del tratamiento es normal y el paciente no presenta ninguna otra condi-

ción asociada (hepatopatía, nefropatía, gota, alteraciones hematológicas, ingesta de otros fármacos...).

Control de la hepatotoxicidad. La toxicidad hepática es el efecto adverso más importante. Es necesario tener en cuenta que ante una alteración de las pruebas hepáticas, se debe de establecer un equilibrio entre evitar una hepatitis que puede ser mortal, y lo que representa prescindir de uno o más de los fármacos de primera línea, que obligará a modificar la pauta terapéutica que por definición será más larga y menos efectiva. Existen discrepancias notables en las diferentes recomendaciones oficiales y opiniones de expertos en cuanto a la necesidad y frecuencia de los controles analíticos para el manejo de la toxicidad hepática. En las recomendaciones de la ATS/CDC (EEUU 1994), y de BTS (Reino Unido 1998), se señala que no es necesario practicar pruebas de función hepática de rutina durante un tratamiento con fármacos antituberculosos en ausencia de hepatopatía previa y si las pruebas hepáticas son normales antes del inicio del tratamiento, y que se deben repetir si el paciente tiene síntomas de hepatotoxicidad. En el Consenso nacional para el control de la tuberculosis (España 1992), se señala que los controles están indicados en la primera fase del tratamiento, y también en función de síntomas; y que la elevación transitoria y asintomática de los enzimas hepáticos es frecuente y no requiere la supresión ni la modificación del tratamiento, a menos que sobrepasen las 300 UI.

En cualquier caso, siempre se deben respetar los siguientes puntos: 1) todos los pacientes en tratamiento antituberculoso se deberían manejar en condiciones que permitan la práctica de analítica de forma inmediata ante cualquier síntoma sugestivo de hepatotoxicidad. Hay que recordar que en muchas ocasiones es difícil distinguir los síntomas de toxicidad hepática (náuseas, vómitos, anorexia, astenia) de la intolerancia gastrointestinal, si exceptuamos la ictericia. 2) Los controles rutinarios de las pruebas hepáticas probablemente no son necesarios, si éstas eran normales antes del tratamiento y el paciente está asintomático, a menos que aparezcan síntomas sugestivos de toxicidad por los fármacos. 3) Se deben extremar las precauciones si el paciente era portador de hepatopatía previa (ver apartado situaciones especiales). 4) Se debe suspender siempre la medicación ante síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, hepatomegalia dolorosa, y especialmente ictericia. 5) Cuando aparecen dichos síntomas, hay que suprimir todos los fármacos, y en este caso, si la hepatitis es tóxica, la función hepática se recupera rápidamente y, a veces, se puede reiniciar el tratamiento con controles analíticos próximos. Algunas recomendaciones (BTS) aconsejan la reintroducción a dosis progresivas. Si ésta se vuelve a alterar se han de comprobar por separado los fármacos, empezando por la H.

El aumento de las transaminasas, inmediato después de la ingestión del fármaco, hace necesario suprimirlo definitivamente, o bien suprimir los fármacos implicados y sustituirlos por otros.

C) La **eficacia** del tratamiento se controla en base a la clínica, la radiología, y sobre todo a la microbiología.

- Los síntomas clínicos y la analítica tienen un valor relativo en el seguimiento. La mayoría de pacientes tratados inicialmente, y de forma correcta, mejoran a las pocas semanas de iniciar el tratamiento, desapareciendo los síntomas respiratorios, la fiebre, y mejorando su estado general. Por el contrario, la persistencia de la sintomatología, tiene mayor valor, en el sentido de: a) replantear el diagnóstico, si no estaba confirmado, b) valorar posible incumplimiento en la toma de la medicación, o c) detectar posibles efectos secundarios de la medicación (ej. fiebre por fármacos).

- La radiología tiene un valor escaso para evaluar la evolución y revelar fracasos terapéuticos, y son frecuentes los motivos de error, por ejemplo las cavernas residuales.

En general es suficiente con practicar una radiografía a los 2 ó 3 meses del inicio del tratamiento y al final del mismo para tener constatación de las lesiones residuales.

- Controles de esputo:

La baciloscopia directa solo tiene un valor relativo en el seguimiento.

Los cultivos, con el tratamiento estándar, deben de negativizarse entre los 2-3 meses, por lo que es en ese

momento donde se deben recoger muestras de esputo. El examen de esputo antes de dicho tiempo en ocasiones es más bien causa de confusión que de ayuda. En caso de utilizar pautas alternativas, sospecha de incumplimiento, o retratamientos, se deben de extremar los controles microbiológicos.

### 3. Controles después del tratamiento

Si se tiene confianza que el paciente ha cumplido bien la prescripción, NO son necesarios controles posteriores. Los controles se deben reservar para pacientes en que se sospeche incumplimiento, inmunodeprimidos, silicóticos, y utilización de esquemas alternativos por intolerancia o resistencia (retratamientos).

En estos casos, se hará baciloscopia y cultivo a los 6, 12 y hasta 18 y 24 meses después suprimido el tratamiento; no se ha de considerar una alta bacteriológica hasta que tres cultivos resulten negativos.

En el resto de casos, es suficiente con instruir al paciente para que consulte en caso de reaparición de síntomas sugestivos de la enfermedad, que por otro lado, el paciente ya conoce.

A continuación se exponen algunas de las situaciones más comunes que hacen prever un mal cumplimiento: historia previa de fallo de tratamiento, conducta no colaboradora, problemas neuropsiquiátricos, alcoholismo o drogadicción, problemas económicos, problemas de transporte, indigentes, ancianos o adolescentes.

### Controles periódicos en el tratamiento inicial

Inicio	15-30 días	2 meses	4 meses	6 meses
Análisis*	Si	Si?	Si?	-
Radiografía	-	Si	-	Si
Esputo*	-	Si	-	Si
Educación sanitaria**	Si	Si	Si	Alta

\*Ver texto  
 \*\*En pacientes con pautas alternativas se deben de extremar los controles microbiológicos  
 \*\*\*Información, detectar errores, motivación

## 7. Retratamientos

### a) Criterios de fracaso terapéutico y de recaída

Toda quimioterapia correcta ha de conseguir cerca del 100 % de curaciones definitivas con ausencia de recidivas durante toda la vida del paciente. Ahora bien,

cualquier asociación de medicamentos, teóricamente correcta, conducirá al fracaso si alguno de ellos no es eficaz, si se suprime sin una sustitución adecuada, si su administración es irregular o si se interrumpe antes del tiempo indispensable para extinguir los bacilos persistentes.

En términos generales, las causas del fracaso de la quimioterapia de la tuberculosis con desarrollo de

resistencia bacteriana se deben además de la falta de cooperación de los pacientes con abandonos o tratamientos irregulares a:

1. Prescripción de esquemas terapéuticos inadecuados, por no sospechar resistencia (antecedentes de tratamiento previo o contagio con cepa resistente).
2. Prescribir monoterapia por error en el diagnóstico.
3. Dosis inadecuadas.
4. Añadir un fármaco a un tratamiento que falla (monoterapia encubierta).
5. Cambios innecesarios en dosis o composición de la pauta por interpretación errónea de toxicidad.

Los fracasos de la quimioterapia acostumbran a ser poco habituales con las pautas actuales siempre que se cumplan las normas ya mencionadas. El concepto de fracaso tiene un fundamento bacteriológico. Puede pasar en dos circunstancias: a) persistencia de cultivos positivos desde el primero hasta el cuarto mes de tratamiento, y b) dos cultivos positivos en dos meses consecutivos, después de un período de negativización de al menos dos meses (fenómeno de descenso y ascenso de la población bacilar). Se ha de tener presente que con las pautas que incluyen HR, más del 90% de pacientes con cultivo positivo, pretratamiento, deberían de haberlo negativizado después de 3 meses de tratamiento.

El fracaso se acompaña generalmente de resistencia bacteriana adquirida. Como norma, nunca se añadirá una nueva droga a un esquema terapéutico fracasado (monoterapia encubierta). Para el seguimiento de los pacientes tuberculosos es importante conocer que un examen bacteriológico positivo aislado, (concepto de escape bacilar) es decir, precedido y seguido de exámenes negativos, se trate de cultivo o de una baciloscopia, tiene escasa significación clínica y no ha de inducir a modificar la pauta terapéutica. También puede pasar, en algunos pacientes sobre todo con lesiones extensas, que siguen eliminando bacilos no viables pero visibles al examen directo durante el tratamiento e incluso también después que éste haya acabado, sin que esto signifique un pronóstico desfavorable, ya que se trata de bacilos no viables; de aquí la importancia de confirmar su significación bacteriológica con los cultivos.

La recaída es también, un concepto bacteriológico. Es la aparición de cultivos positivos en dos exámenes separados, en cualquier momento después del alta. El mejor método de control de la eficacia del tratamiento es la bacteriología y no la radiología.

### b) Pacientes que recaen después del tratamiento

Pueden darse dos situaciones: 1) las recaídas después de un tratamiento estandar de 6 meses (2HRZ/4HR) son muy raras si el paciente ha tomado la

medicación correctamente, bajo una buena supervisión y ha respondido bien durante el tratamiento. Si el paciente recae en estas circunstancias, o si se trata de un paciente que ha tomado la medicación de forma correcta pero durante un período corto de tiempo, la aparición de resistencias adquiridas (o de resistencia adicional si la cepa inicial ya era resistente) es improbable, y el paciente puede ser retratado con la misma combinación, en espera del antibiograma, aunque se aconseja prolongar la duración a 9 meses y extremar la supervisión del tratamiento; 2) si se ha utilizado una pauta alternativa menos potente, o una mala asociación de fármacos, o si se trata de un paciente cuya quimioterapia no ha sido bien supervisada y que ha tomado la medicación de forma irregular durante un período prolongado de tiempo, es más probable que se hayan creado resistencias adquiridas. En estos casos se debe hacer una cuidadosa evaluación antes de escoger una pauta de retratamiento, y es preferible reiniciar una pauta con fármacos nunca utilizados anteriormente, y posteriormente ajustar el tratamiento según las pruebas de sensibilidad.

### c) Pacientes en que la quimioterapia inicial fracasa

Cuando no hay respuesta al tratamiento en un paciente que toma la medicación regularmente lo más probable es que sea debido a resistencia múltiple de la cepa inicial.

Cuando hay una respuesta bacteriológica inicial, seguida de un fallo bacteriológico durante el tratamiento (fenómeno de "falland rise") lo más probable es que hayan aparecido resistencias adquiridas.

En ambos casos se debe de replantear el tratamiento, pero antes es necesario tratar de establecer que el fallo del tratamiento no sea debido a que el paciente en realidad no tomó el tratamiento o lo abandonó precozmente (ver aparatado anterior).

Una vez establecido que el paciente no responde realmente al tratamiento prescrito, se impone una cuidadosa valoración de cada caso. Se debe realizar una historia detallada de los fármacos que ha tomado previamente, incluyendo las dosis y la duración del tratamiento. No se deben de escatimar esfuerzos en conseguir toda la información posible sobre él o los tratamientos realizados.

Siempre que sea posible, el paciente debe de ser retratado durante por lo menos 12 meses después de que el esputo se haya negativizado, utilizando durante los primeros 3 ó 4 meses, por lo menos 3 fármacos a las cuales su bacilo sea probablemente sensible: fármacos que nunca haya recibido antes y que no tengan resistencia cruzada. Las pruebas de sensibilidad se han de valorar cuidadosamente, si no han sido realizadas por

un laboratorio de referencia y con experiencia probada. Después se continuará con 2 fármacos.

Lo que no debe de hacerse nunca es añadir un nuevo fármaco a una asociación ya inefectiva, porque está destinado al fracaso después de una mejoría transitoria y se agravaría el pronóstico del paciente con una nueva resistencia.

En los retratamientos se ha de individualizar cada caso. Como normas generales se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones: a) se utilizarán, cuando sea posible, las drogas más activas y menos tóxicas b) se empezará con, por lo menos, 3 fármacos activos in vitro incluyendo un aminoglicósido en la fase inicial, c) puesto que en muchos casos, serán pacientes poco cumplidores, se extremarán las medidas de supervisión del tratamiento, utilizando tratamientos supervisados con incentivos d) se vigilará con atención la toxicidad del tratamiento, puesto que la mayoría de fármacos de reserva, además de menos activas, son mas tóxicos, e) se insistirá más en el control bacteriológico, para comprobar la eficacia del tratamiento, y se usará la negatividad de los cultivos y no el tiempo de tratamiento para finalizar el aislamiento: (2-3 cultivos (-), separados por

### Pautas alternativas en el tratamiento de la tuberculosis resistente

<b>Resistencia H</b>	2 ZRE / 10 RE (C) ó 2 SER / 10 RE 2 SZRE / 7RE (A)
<b>Resistencia Z</b>	2 ERZ / 7RE (A)
<b>Resistencia R</b>	2 ZHE / 16 HE (C) Ó 2 SHE / 16 HE
<b>Resistencia R H</b>	3 SZE (Of) / ZE (Of) (18)
<b>Resistencia SH</b>	2 ZRE / 10 RE (C)
<b>Resistencia múltiple</b>	individualizar, consulta con centro especializado

2 semanas), d) se valorará el tratamiento quirúrgico, e) el tratamiento debería ser planificado por médicos y microbiólogos con experiencia en el manejo de la tuberculosis resistente.

### Cirugía en tuberculosis resistente

En ocasiones, especialmente en casos de multiresistencia, la cirugía puede contribuir parcial, o totalmente a la curación. Son tributarios de cirugía aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios: resistencia a fármacos tan extensa, que indica alta probabilidad de fallo o recaída, b) enfermedad suficientemente localizada, para que la mayoría de las lesiones visibles puedan ser resecadas con expectativas de una adecuada capacidad cardiopulmonar post cirugía, c) suficiente actividad antibiótica para disminuir el inóculo micobacteriano y permitir la cicatrización del muñón bronquial.

### Elección de Fármacos de Reserva en Relación a Eficacia-Tolerancia

<b>Parenterales</b>	Primera línea	Estreptomicina
	Segunda línea	Capreomicina-Amikacina
<b>Orales</b>	Primera línea	Etambutol-Pirazinamida
	Segunda línea	Etionamida-Cicloserina
		Quinolonas Pas-Clofazimina-Tioacetazona

### Bibliografía

- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 3: 536-548.
- American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1359-1374.
- Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clin 1992; 98:24-31.
- CDC. Prevention and treatment of tuberculosis

- among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998; 46 (No.RR-20):1-58.
- Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. Nepron 1993;64:169-181.
- Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. Lancet 1995; 346:199-200.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis 1996; 133:423-430.
- Davidson PT, Le HQ. Drug Treatment of tuberculosis 1992; 43:651-73.
- Goble M, Iseman MD, Madse LA, Waite D,

# Tuberculosis

## *Tuberculosis extrapulmonar*

Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328:527-32.

- Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, Toxicity, and Acceptability. *Ann Intern Med* 1990; 112:397-406

- Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five years follow-up of a controlled trial of five 6-months regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis*.

- Acoccella G, Noni A, Gialdroni-Grassi G, Grassi C. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138:882-890.

- Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three times-weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140:1618-22.

- Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev Resp Dis* 1988; 137:1147-1150.

- Mitchison DA. Infectivity of patients with pulmonary tuberculosis during chemotherapy. *Eur Respir J* 1990; 3:385-6.

- Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE. Mutidrug-resistant Tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992; 117:257-8.

- Snider DE, Graczyk J, Bek E, Rogowsky J. Supervised six months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Resp Dis* 1984; 130:1091-4.

- Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:262-267.

En los últimos años la frecuencia de la tuberculosis extrapulmonar ha aumentado por diversos factores. Por un lado, debido a un mejor diagnóstico, a un menor descenso que en la forma pulmonar y a una mayor supervivencia de los pacientes inmunodeprimidos, y por otra parte, debido a su mayor frecuencia en pacientes inmigrantes de zonas con alta incidencia de tuberculosis y en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Puede afectar a cualquier órgano o sistema y su presentación clínica simular otros procesos. Esto, unido a que obtener una muestra para la confirmación diagnóstica puede ser más difícil que en la tuberculosis pulmonar, conlleva con frecuencia un retraso en su diagnóstico y en la instauración de un tratamiento eficaz, hasta el punto que la mortalidad directa atribuible puede ser del 7% (19% en la forma miliar y 21% en la forma meníngea). Esta mortalidad no ha descendido de forma tan importante en los últimos años como en la tuberculosis pulmonar <sup>(1)</sup>.

Los principios del tratamiento farmacológico son los mismos que para la tuberculosis pulmonar, si bien siempre ha existido la tendencia a tratar las formas más graves con más fármacos y por más tiempo. La duración mínima y la intensidad del tratamiento antituberculoso eficaz van a depender de la carga bacilar detectada, de la existencia o no de resistencias a los fármacos empleados y del estado inmunitario del huésped sobre el que se asienta la enfermedad.

La experiencia en el tratamiento de la tuberculosis se fundamenta en la localización pulmonar, porque las formas extrapulmonares son menos frecuentes, con un diagnóstico más difícil de confirmar y con estudios menos sólidos por el número reducido de pacientes, los pocos casos de resistencias y el corto seguimiento en el tiempo <sup>(2)</sup>.

Los estudios realizados en las dos últimas décadas por el British Medical Research Council han permitido

conocer que la duración mínima de un tratamiento eficaz para la tuberculosis pulmonar en pacientes inmunocompetentes es de seis meses con isoniacida y rifampicina, más pirazinamida los dos primeros meses. En aquellas zonas con resistencias primarias a isoniacida mayores del 4% se debe añadir estreptomocina o etambutol durante los dos primeros meses. Estas pautas pueden darse de forma diaria o intermitente y alcanzan curaciones superiores al 95% de los casos si se cumple el tratamiento <sup>(2)</sup>.

Cuando la isoniacida o la rifampicina no pueden usarse por algún motivo, la duración del tratamiento debe prolongarse hasta 12 ó 18 meses, asociando etambutol o estreptomocina.

No es necesario dar sistemáticamente un suplemento diario de piridoxina, salvo en aquellos pacientes con riesgo alto de polineuropatía.

En la tuberculosis extrapulmonar se asume que la carga bacilar es menor que en las formas pulmonares y dado que algunos fármacos antituberculosos de primera línea penetran bien en el foco de infección (menínge, hueso, abscesos), no hay por qué pensar que sea necesario prolongar la duración del tratamiento <sup>(3)</sup>.

Las recomendaciones que se formulan a continuación sobre la pauta y duración del tratamiento, en pacientes sin infección por el VIH, se basan en la cantidad y calidad de la evidencia científica existente (Tabla 1).

En el momento de definir una pauta empírica con tres o cuatro fármacos de primera línea será necesario tener un conocimiento de la posibilidad de resistencias a los fármacos en el paciente. La posibilidad de una resistencia primaria nos lo dará el conocimiento de la epidemiología de las mismas en el área sanitaria, la procedencia del paciente de zonas de alta endemia, o el antecedente de exposición a casos bacilíferos con tuberculosis resistente. Asimismo, es necesario en caso

Fuerza de las recomendaciones	Calidad de la evidencia
A. Fuerte; debería indicarse siempre	I. Obtenida a partir de, al menos, un ensayo controlado y randomizado
B. Moderada; debería indicarse de forma habitual	II. Obtenida a partir de ensayos controlados no randomizados, de estudios de cohortes o de casos controles
C. Opcional	III. Obtenida a partir de expertos reconocidos, basadas en la experiencia clínica, en estudios descriptivos o en documentos de comités técnicos
D. No debe indicarse de forma habitual	
E. No debería indicarse nunca	

**Tabla 1.** Fuerza de las recomendaciones y calidad de la evidencia

de retratamientos conocer mediante una historia detallada de fármacos la posibilidad de haber realizado monoterapias y de la presencia de resistencias secundarias en pacientes que no completaron de forma correcta un tratamiento o quimioprofilaxis previa (adicción a drogas por vía parenteral, alcohólicos, vagabundos, pacientes con efectos adversos a tratamientos previos o infectados por el VIH).

Es recomendable utilizar formulaciones farmacéuticas combinadas con adecuada biodisponibilidad para facilitar el cumplimiento y evitar la realización de monoterapias y el desarrollo de resistencias, teniendo presente la relativa frecuencia de efectos secundarios (náuseas, vómitos, rash o prurito) que no deben hacer modificar el tratamiento. Los efectos secundarios, si no son importantes, pueden contrarrestarse con un tratamiento sintomático (antiemético, antihistamínico etc.) durante unos días, o suprimiendo temporalmente el fármaco implicado<sup>(2)</sup>.

Las dosis y efectos secundarios de los fármacos figuran en la tabla 2.

El tratamiento se realizará de forma ambulatoria siempre que el estado clínico del paciente lo permita y la infraestructura sanitaria asegure un rápido diagnóstico y el cumplimiento programado de las revisiones. Es aconsejable realizar el tratamiento de forma supervisada en aquellos casos donde se prevea un incumplimiento (adicción a drogas por vía parenteral, VIH, alcoholismo, vagabundos, presencia de efectos secundarios, multiresistencia), así como en los pacientes que no acuden a las revisiones programadas. El tratamiento supervisado de forma universal no parece justificado en la tuberculosis extrapulmonar, por no tener un impacto epidemiológico tan importante como las formas pulmonares y por no disponer de estudios de coste-eficacia en nuestro medio.

Fármaco	Dosis diaria		Dosis para dos veces-semana		Dosis para tres veces-semana		Efectos adversos
	niño	adulto	niño	adulto	niño	adulto	
<b>Isoniacida</b>	10 mg/Kg máx 300 mg	5 mg/Kg máx 300 mg	20 mg/Kg máx 900 mg	15 mg/Kg máx 900 mg	20 mg/Kg máx 600 mg	15 mg/Kg máx 600 mg	Hepatitis, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, lupus-like
<b>Rifampicina</b>	10 mg/Kg máx 720 mg	10 mg/Kg máx 720 mg	10 mg/Kg máx 720 mg	10 mg/Kg máx 720 mg	10 mg/Kg máx 720 mg	10 mg/Kg máx 720 mg	Hepatitis, reacción de hipersensibilidad, intolerancia digestiva, fiebre, trombopenia, interacción medicamentosa
<b>Pirazinamida</b>	25-30 mg/Kg máx 2,5 g	25-30 mg/Kg máx 2,5 g	60 mg/Kg máx 3 g	60 mg/Kg máx 3 g	40 mg/Kg máx 2 g	40 mg/Kg máx 2 g	Hepatitis, vómitos, artralgia, hipersensibilidad cutánea, hiperuricemia
<b>Etambutol</b>	12-25 mg/Kg máx 1,5 g	12-25 mg/Kg máx 1,5 g	50 mg/Kg máx 3 g	50 mg/Kg máx 3 g	30 mg/Kg máx 2 g	30 mg/Kg máx 2 g	Neuritis retrobulbar, Artralgia
<b>Estreptomina</b>	20 mg/Kg máx 1 g	15 mg/Kg máx 1 g	25-30 mg/Kg máx 1,5 g	25-30 mg/Kg máx 1,5 g	25-30 mg/Kg máx 1 g	25-30 mg/Kg máx 1 g	Toxicidad auditiva, vestibular y renal

Las dosis máximas de rifampicina de 720 mg son si se utilizan preparados de fármacos combinados, si no se utilizan, la dosis máxima será de 600 mg

**Tabla 2.** Dosis y efectos adversos de los fármacos antituberculosos de primera línea.

En la tuberculosis extrapulmonar, la monitorización del tratamiento y el manejo de los efectos secundarios a los fármacos se realizará del mismo modo que en la tuberculosis pulmonar y es aconsejable que lo realice un profesional con experiencia (figura 1).

Cuando sea posible por la localización de la enfermedad, se realizará un seguimiento microbiológico durante el tratamiento; y si no, a través de la evolución clínica y radiológica del paciente. Hay que tener presente que en algunas localizaciones de la tuberculosis pueden aparecer complicaciones en el curso del tratamiento (tuberculomas, crecimiento de ganglios, estenosis digestivas o urogenitales) sin que implique fracaso terapéutico.

En casos de mala evolución, si tenemos la certeza de que los pacientes cumplen el tratamiento, se sospechará la existencia de resistencias y/o la malaabsorción del fármaco. En estos casos, si se sospecha resistencia, puede estar justificada modificar la pauta dejando siempre al menos dos fármacos nuevos eficaces frente a la micobacteria, y realizar determinación de niveles de fármacos si se sospecha malaabsorción.

### Meningitis

En la meningitis tuberculosa es esencial un rápido diagnóstico y una instauración precoz de una pauta eficaz porque la mortalidad en esta localización de la enfermedad se produce en un 90% de los casos en los primeros días del tratamiento y es mayor en edades extremas y estadios clínicos más avanzados<sup>(1)</sup>. En el estadio I (conscientes sin déficit neurológico) fallece un 4% de los pacientes, en el estadio II (disminución del nivel de consciencia, no en coma ni con delirio, con déficits neurológicos focales menores: parálisis de pares craneales, hemiparesia) un 22% y en el estadio III (coma, delirio, déficits neurológicos severos: hemiplejía, paraplejía, bloqueo medular; convulsiones o movimientos anormales) un 79%.

La isoniacida y la pirazinamida atraviesan bien la barrera hematoencefálica, exista o no inflamación de las meninges; la rifampicina, estreptomina, amikacina y kanamicina penetran poco; sólo en la fase de inflamación alcanzan concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) ligeramente superiores a las CMI del *Mycobacterium tuberculosis*. El etambutol penetra poco salvo en la fase de inflamación. La etionamida y la cicloserina penetran bien en cualquier estado de la barrera. La penetración de las quinolonas es variable; en presencia de inflamación meníngea la concentración en el líquido cefalorraquídeo alcanzó el 39%, 90% y 60% de las concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino, ofloxacino y pefloxacino respectivamente.

En las primeras 2-4 semanas la dosis de fármacos podrían ser un poco mayores para asegurar buenos niveles en LCR: isoniacida 10 mgr/Kgr hasta 600 mgr

día, rifampicina 10 mgr/Kgr hasta 720 mgr día, Pirazinamida 35 mgr/Kgr hasta 2.550 mgr día y estreptomina, si es preciso asociarla por sospecha de resistencias, a 20 mgr/Kgr, con un máximo de 1 gr al día (B.III).

La pauta de 6 meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida es eficaz y se recomienda en aquellos pacientes que presentan una evolución clínica favorable y normalización de los parámetros del LCR en el transcurso de los seis meses de tratamiento<sup>(1,4)</sup> (B.I). Por ello sería importante un seguimiento con punción lumbar y estudio de LCR; debe tenerse presente que en hasta un 17% de los casos puede darse un predominio de PMN, o aparecer en el curso del tratamiento.

Apenas existe experiencia con pautas intermitentes, pero es posible que resulten igualmente eficaces que en la tuberculosis pulmonar por los principios en que se basa su utilización. Además, las dosis utilizadas son mayores y podrían obtener mejores niveles en LCR (C.II).

No existe experiencia en el tratamiento de formas resistentes. En caso de presentarse, habrá que definir una pauta eficaz con al menos tres fármacos activos que atraviesen la barrera hematoencefálica y prolongar la duración a 18-24 meses (III).

Realizar un TAC o RNM craneal es aconsejable en todos los casos y necesario en los estadios II y III. La aparición o crecimiento de tuberculomas intracraniales en el curso del tratamiento no debe hacer modificar la pauta terapéutica, si acaso prolongar la duración del tratamiento, asociar corticoides y raras veces es necesaria la cirugía.

Se recomienda el empleo de corticoides a dosis de dexametaxona de 0,2 mgr/Kgr o 1 mgr/Kgr de prednisona con supresión progresiva durante un mínimo de 2 semanas hasta 4-6 semanas en total en las siguientes situaciones: presencia de hipertensión intracraneal (asociados a otras medidas como restricción de líquidos, diuréticos osmóticos, punciones lumbares repetidas), estadios II y III, presencia de tuberculomas y exudado basilar (A.I). Hay que tener presente que puede darse un efecto paradójico al suprimir los corticoides.

Los corticoides disminuyen el edema cerebral, aceleran la mejoría clínica, la corrección de las alteraciones del LCR, incluida la presión, y en los estadios II y III disminuyen la frecuencia de secuelas (parálisis de los pares craneales, hidrocefalia, bloqueo espinal) y la mortalidad<sup>(5)</sup>. Falta por conocer su utilidad en el estadio I dado que existen pocos casos estudiados.

La cirugía está indicada en el tratamiento de la hidrocefalia (en un estadio III, derivación externa; si se produce mejoría clínica, y en estadio II, derivación ventrículo peritoneal o ventrículo atrial), en los tuberculomas que no responden al tratamiento médico o provocan hipertensión intracraneal, en los abscesos y en la aracnoiditis optoquiasmática.

### Tuberculosis miliar

En la tuberculosis miliar las recomendaciones terapéuticas son las mismas que para la tuberculosis pulmonar: pauta de 6 meses de duración con isoniacida, rifampicina y pirazinamida (B.II). Hay que tener presente la relativa frecuencia de afectación meníngea en el curso de la tuberculosis miliar (hasta en el 40% de los casos si se realiza estudio del LCR), por lo que se deben utilizar aquellos fármacos que penetren adecuadamente la barrera hematoencefálica.

Los corticoides podrían emplearse en casos de distrés respiratorio y en pacientes con gran afectación sintomática general, pero no hay datos suficientes para valorar su utilización en la tuberculosis miliar <sup>(5)</sup> (C.III).

### Pleuritis

Se recomienda la misma pauta que en la tuberculosis pulmonar. En zonas con resistencias primarias bajas y en pacientes que no presentan afectación pulmonar, 6 meses con isoniacida y rifampicina son suficientes <sup>(6)</sup> (B.II).

Los corticoides se recomiendan en aquellos pacientes con fiebre persistente y derrame masivo que no mejoran tras iniciar el tratamiento (B.I). Las toracocentesis evacuadoras, la fisioterapia respiratoria y la utilización de corticoides por vía oral a dosis equivalentes de prednisona de 40-60 mgr, decrecientes durante 4-6 semanas, aceleran la mejoría clínica y la reabsorción del derrame, pero no influyen en la evolución final del tratamiento ni en el grado de secuelas posteriores (fibrosis pleural y enfermedad pulmonar restrictiva) <sup>(5)</sup>.

La cirugía estaría indicada en el caso de derrames complicados con empiemas loculados que no pueden ser drenados por punción percutánea bajo visualización con ecografía o TAC, así como en el neumotórax, pionesmotórax, o empiema mixto bacteriano-tuberculoso. En caso de fistula broncopleurales generalmente es necesario el cierre de la misma. También se indica la cirugía en el caso de paquipleuritis residuales importantes que provocan insuficiencia respiratoria restrictiva, evaluada meses después de completado el tratamiento farmacológico.

El empiema tuberculoso crónico puede ser de manejo más difícil por la existencia de patología pulmonar subyacente. La decorticación puede estar indicada en caso de insuficiencia ventilatoria restrictiva o cuando persiste la infección en el espacio pleural a pesar de otras medidas. Según la situación del paciente, en algunos casos se puede evacuar el empiema dejando un drenaje externo permanente, o bien se puede obliterar la cavidad del empiema con músculo y realizar una toracoplastia-neumonectomía como último recurso.

### Pericarditis

La pauta de 6 meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida resultó eficaz y es la recomendable (A.II).

Se recomienda el empleo de corticoides en la fase aguda de la pericarditis a dosis de 1 mgr/Kgr/día de prednisona, con supresión progresiva, durante 4-6 semanas en total (A.I). La utilización de corticoides durante 11 semanas redujo la cantidad de derrame y su reacumulación, así como la necesidad de pericardiocentesis repetidas para controlar la acumulación de líquido, la necesidad de pericardiectomía para prevenir el desarrollo de taponamiento y la mortalidad. Pero no está claro su papel en la prevención del desarrollo de pericarditis constrictiva. Es necesario seguir a los pacientes durante algún tiempo porque esta complicación puede presentarse años después de completado el tratamiento <sup>(7)</sup>. En estadios tardíos con pericarditis constrictiva activa aceleran la mejoría clínica y hemodinámica, pero no disminuyen la necesidad de pericardiectomía ni la mortalidad. En estos casos, los resultados de los estudios no son concluyentes para recomendar su empleo.

La cirugía está indicada en pacientes con taponamiento, en casos de recurrencia o aumento del derrame en el curso del tratamiento y en la pericarditis constrictiva. La intervención puede ser una pericardiocentesis, pericardiotomía (ventana pericárdica) o pericardiectomía. Las dos últimas permiten aumentar la rentabilidad diagnóstica y disminuir la recurrencia de acumulación de líquido.

### Tuberculosis ganglionar

En el diagnóstico etiológico de una adenopatía es necesario confirmar mediante cultivo que está producida por *Mycobacterium tuberculosis* y descartar otros procesos por el estudio anatomopatológico. Esto nos dará tranquilidad a la hora de manejar aquellos pacientes que puedan presentar una evolución tórpida del ganglio durante el tratamiento.

Se recomienda la pauta de 6 meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida que es eficaz, que obtiene similares resultados que pautas de duración más prolongada <sup>(8)</sup> (A.I). Durante tratamiento o al final del mismo se puede producir un crecimiento del ganglio, la aparición de nuevos ganglios, fluctuación, fistulización o la persistencia del ganglio aumentado entre un 15 y 35% de los casos sin que esto implique resistencia ni fracaso. Si se realizan cultivos en estos casos, siempre son estériles aunque en la histología se sigan evidenciando granulomas. Si se descartaron otros procesos es suficiente con seguir observación clínica; muchos casos se resuelven espontáneamente, aunque algunos autores son partidarios de prolongar el tratamiento.

En casos de resistencia a estreptomycin, la pauta indicada es eficaz. No existen estudios sobre pautas de tratamiento en casos de resistencia a isoniacida y/o rifampicina. Como en las formas pulmonares, parece necesario prolongar la duración con una pauta eficaz durante 12-18 meses.

Los corticoides se recomiendan en aquellos pacientes con dolor o signos inflamatorios importantes (C.III). No hay estudios sobre la utilidad de los corticoides en la adenitis tuberculosa periférica, aunque su eficacia clínica en el tratamiento de la adenitis mediastínica que produce compresión del bronquio, hace pensar que podrían ser útiles en algunos casos de evolución tórpida <sup>(5)</sup>.

La cirugía estaría indicada para la confirmación diagnóstica (cuando no pudo realizarse por punción aspirativa percutánea), para el drenaje de abscesos, la resección de tractos fistulosos y la extirpación de ganglios sintomáticos residuales tras el tratamiento farmacológico. En caso de realizar cirugía, se debería realizar una exéresis completa para disminuir el riesgo de recurrencias y persistencia de fistulas-escrófulas.

### Tuberculosis óseo-articular

En la tuberculosis vertebral dorso lumbar los estudios realizados por el British Medical Research Council evidenciaron que el tratamiento corto durante seis meses se mostró eficaz y que la inmovilización no obtiene mejores resultados que el tratamiento ambulatorio <sup>(3)</sup>. Se recomienda la pauta de seis meses de duración con isoniazida, rifampicina y pirazinamida (A.I).

La inmovilización sólo estaría indicada en localizaciones cervicales, compresión medular o inestabilidad espinal. En estos casos, los pacientes deben ser manejados con un corsé externo durante un tiempo variable según la evolución clínica (resolución de los síntomas) y la evidencia de fusión del hueso en el estudio radiológico.

El papel de los corticoides en la presencia de compresión medular no está definido, aunque podría utilizarse en algunos casos (C.III).

Las indicaciones de cirugía son: establecimiento del diagnóstico etiológico si no fue posible por biopsia percutánea, déficit neurológico, deformidad/inestabilidad espinal (destrucción del 50% del cuerpo vertebral, cifosis severa con enfermedad activa, cifosis progresiva), falta de respuesta al tratamiento médico, presencia de abscesos no resueltos con drenaje percutáneo y alteración progresiva de la función pulmonar.

De todas formas el tratamiento debe ser individualizado en cada caso, dado que la recuperación parece depender más de la presentación clínica de cada caso que del tipo de manejo terapéutico. Es necesario realizar un seguimiento estrecho de las complicaciones porque la destrucción ósea, la mielopatía y los abscesos

pueden incluso presentarse meses después de iniciado el tratamiento. Si no se drenan los abscesos o existe destrucción ósea muy importante es posible que sea necesario prolongar la duración del tratamiento.

Si se realiza una intervención quirúrgica, se recomienda una intervención radical por parte de un equipo quirúrgico con experiencia (B.I). Realizar una intervención radical con resección anterior (desbridamiento del tejido de granulación y hueso no viable) y con injerto óseo produce mejores resultados a corto plazo que no intervenir o realizar sólo un desbridamiento. La resolución del absceso es más rápida, la fusión del hueso más frecuente, se produce menor pérdida de masa ósea y la cifosis residual es menor. Sin embargo, a largo plazo los resultados finales en cuanto a curación, fusión ósea y secuelas de deformidades (escoliosis-cifosis) son similares <sup>(3)</sup>.

En la tuberculosis articular se recomienda también la pauta de isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante seis meses (B.II). Se debe realizar reposo en la fase aguda de inflamación y dolor, seguido de movilización activa sin cargar peso durante 4-6 semanas. La cirugía sólo estaría indicada para establecer el diagnóstico, drenar abscesos que no responden al tratamiento médico y en casos de inestabilidad articular. En casos en los que es necesario una artroplastia total de cadera o rodilla por la afectación tuberculosa de las mismas, se debería realizar tras unas semanas de tratamiento médico.

No existe experiencia en el tratamiento de formas resistentes.

### Tuberculosis genito-urinaria

Su presentación puede ser muy paucisintomática y debe sospecharse ante sedimento urinario alterado o infecciones urinarias de repetición, no documentadas por cultivo y que no se resuelven con antibióticos. En el hombre por la aparición de bultoma testicular y en la mujer en casos de trastornos menstruales y/o esterilidad.

Se recomienda la pauta de 6 meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida <sup>(9)</sup> (B.II). Es necesario realizar controles microbiológicos y ecográficos periódicos, incluso después de terminado el tratamiento por la posibilidad de que se presenten complicaciones obstructivas.

El papel de los corticoides no está claro, aunque pueden ser de utilidad en el caso de obstrucciones ureterales progresivas (C.III). Se recomienda iniciar tratamiento antituberculoso y seguir controles con técnica de imagen; si no mejora la estenosis en 2 semanas, asociar corticoides; si en tres semanas no mejora, pasar a manejo quirúrgico <sup>(9)</sup>.

La cirugía puede ser necesaria en ocasiones para obtener muestras histológicas y establecer el diagnóstico, así como en casos de sepsis, abscesos, uropatía obstructiva con hidronefrosis e insuficiencia renal progre-

siva que no puede resolverse por vía de cistoscopia y colocación de catéter doble J, en casos de mala respuesta al tratamiento médico, recurrencia después del tratamiento, presencia de tractos fistulosos, riñón no funcional o parcialmente funcional que produce dolor persistente o hipertensión arterial, y en casos de destrucción de dos cálices y/o dos tercios del parénquima de un riñón<sup>(9)</sup>. Se debe realizar después de unas semanas de tratamiento médico<sup>(9)</sup>. También se indica la cirugía para corregir el tamaño de la vejiga y evitar los síntomas de una vejiga crónica con urgencia miccional o reflujo vesicoureteral<sup>(9)</sup>.

### Tuberculosis abdominal

Se recomienda la pauta de 6 meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida<sup>(10)</sup> (A.I). Esta pauta presentó la misma eficacia que una pauta de isoniacida, etambutol y estreptomycin de 12 meses de duración, en pacientes con diferentes localizaciones de la tuberculo-

sis abdominal (135 casos de tuberculosis intestinal, 84 peritoneales, 25 hepática, 17 adenitis mesentérica y 61 casos de localizaciones combinadas con similares resultados). Algunos casos con resistencia a isoniacida o estreptomycin se curaron igual, pero la experiencia es limitada. En caso de resistencias se recomienda prolongar la duración del tratamiento.

Los corticoides no se recomiendan (C.I). No tienen papel en la peritonitis por su rápida y buena respuesta al tratamiento médico y no está clara su utilidad en casos de obstrucción intestinal, dado que pueden evolucionar de forma favorable con el tratamiento anti-tuberculoso<sup>(9)</sup>.

La cirugía se reserva para los pacientes con complicaciones: obstrucción, perforación localizada o libre, fistulas, sangrados o estenosis. Las lesiones estenóticas, cuando no son extensas o múltiples, pueden evolucionar satisfactoriamente con tratamiento médico. En caso de cirugía, se recomienda que ésta sea conservadora (resecciones segmentarias) y realizarla, si es posible, tras 2 semanas de tratamiento médico.

En la tuberculosis de otras localizaciones (de las glándulas adrenales, cutánea, mamaria, ocular, aórtica y de oído) se recomienda la misma pauta de isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante 6 meses (B.II). Por la rareza de estas localizaciones no existen datos concluyentes para hacer recomendaciones sobre la utilidad de los corticoides ni papel de la cirugía.

Los corticoides sí son de indicación obligada en el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria a la tuberculosis (en un 1-58% de los pacientes, según la población y la meticulosidad del estudio). Ante la sospecha de hipoadrenalismo se deben dar dosis altas hasta excluir este diagnóstico.

Debe tenerse presente también que el empleo de la rifampicina, por su efecto en el metabolismo de los corticosteroides exógenos y endógenos, puede precipitar la presencia de crisis de Addison.

En la tuberculosis cutánea (lupus vulgaris y tuberculosis verrugosa cutis), sin afectación simultánea de otras localizaciones y en zonas con resistencias primarias bajas, se recomienda la pauta de isoniacida y rifampicina durante seis meses (B.I). La cirugía podría estar indicada en las escrófulas, goma tuberculosa, tuberculosis de los orificios y en las lesiones de lupus vulgaris en su comienzo.

### Bibliografía

- Jacobs RF, Sunakorn P, Chotpitayasunonah T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 194-198.
- Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a Daily Combined Preparation of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in a Controlled Trial of Three 6-Month Regimens for

Smear-positive Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 707-712.

3. Fourteenth Report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. *Int Orthop* 1999; 23: 73-81.

4. Alarcón F, Escalante L, Pérez Y, Banda H, Chacón G, Dueñas G. Tuberculous Meningitis. Short Course of Chemotherapy. *Arch Neurol* 1990; 47: 1313-1317.

5. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive Corticosteroid Therapy for Tuberculosis: A Critical Reappraisal of the Literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 872-887.

6. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Tuberculous Pleural Effusion: 6-Month Therapy with Isoniazid and Rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1429-1432.

7. Strang JIG, Kakaza HHS, Gibson DG, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988; 2: 759-764.

8. Van Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJF, Richter C, Verbeek ALM. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 192-195.

9. Gow JG, Barbosa S. Genitourinary Tuberculosis: A Study of 1117 Cases over a Period of 34 Years. *Br J Urol* 1984; 56: 449-455.

10. Balasubramanian R, Nagarajan M, Balambal R, Tripathy SP, Sundararaman R, Venkatesan P, et al. Randomised controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: a five-year report. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1: 44-51.

Localización	Fármacos antituberculosos		Corticoides	
	Pauta	Fuerza de la recomendación	Recomendados	Fuerza de la recomendación
Menígea	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	B.I	Estadíos II y III, hipertensión intracraneal, exudado o basilar, tuberculomas	A.I
Miliar	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	B.II	Distrés respiratorio, gran afectación del estado general	C.III
Pleural	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	B.II	Fiebre y/o derrame masivo persistente	B I
Pericárdica	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	A.II	Pericarditis aguda	A I
Ganglionar	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	A.I	Dolor y/o signos inflamatorios importantes	C III
Óseo-articular	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	A.I	Compresión medular	C III
Genito-urinaria	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	B.II	Obstrucción ureteral progresiva	C III
Abdominal	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub> Z <sub>2</sub>	A.I	No	C I
Cutánea	H <sub>6</sub> R <sub>6</sub>	B.I		

H: isoniacida, R: rifampicina, Z: pirazinamida, E: etambutol, S: estreptomycin.

Los valores de los subíndices indican la duración en meses de cada pauta de tratamiento.

En zonas con resistencias primarias superiores al 4% se debe asociar E o S los dos primeros meses del tratamiento; en las localizaciones cutáneas se debe asociar Z.

En zonas con resistencias primarias inferiores al 4%, en las formas pleurales sin afectación pulmonar H<sub>6</sub>R<sub>6</sub> son suficientes.

Tabla 3. Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar.

# Tuberculosis

## Profilaxis de la tuberculosis

### Propósito

Este protocolo recoge las recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) respecto a la quimioprofilaxis (QP) de la tuberculosis (TB). El protocolo incluye situaciones frecuentes y otras que son menos frecuentes y más complejas en el intento de prevenir la tuberculosis (TB). Este protocolo se basa en las recomendaciones realizadas por la American Thoracic Society (ATS), British Thoracic Society (BTS), CDC, OMS, y otras sociedades nacionales como la SEPAR, así como en opiniones de expertos.

El protocolo pretende asegurar estándares de calidad en la atención de las personas que precisan evaluación y tratamiento preventivo para la TB. Además puede disminuir la variabilidad no justificada de la práctica clínica tan frecuente en este tema. No obstante, los protocolos son una ayuda pero no pueden ni deben sustituir el juicio clínico.

### 1. Introducción

Se calcula que un 33% de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que la TB es la infección de mayor prevalencia en el mundo. En España, entre 10 y 15 millones de personas están infectadas. Estas personas no están clínicamente enfermas ni pueden transmitir la TB, pero albergan microorganismos viables y se enfrentan a un riesgo durante toda su vida de presentar una TB clínica si su sistema inmunitario falla debido a enfermedad, tratamiento médico o envejecimiento. La aparición de la epidemia de VIH ha puesto de manifiesto en los últi-

mos 20 años la necesidad de intervención profiláctica en personas con TB latente, debido a que la infección por VIH aumenta el riesgo de progresar de infección a enfermedad TB, en un grado sin precedente.

La mayoría de las personas con sistema inmunitario intacto infectadas por *M. tuberculosis* no tienen enfermedad. Datos longitudinales de vigilancia de contactos con pacientes con TB realizados entre 1930 y 1960 sugieren que alrededor de 5 al 10% de las personas infectadas por MT desarrollarán una TB en 1 ó 2 años tras adquirir la infección, y en otro 5% aparecerá la enfermedad en algún momento de su vida.

El objetivo de la profilaxis es evitar que la infección latente progrese a enfermedad clínicamente activa. Se supone que la QP actúa por disminución o erradicación de las bacterias en 'lesiones curadas' o que no son visibles radiográficamente.

### 2. Prueba de la tuberculina o PPD

#### Candidatos para la prueba de la TB

La prueba de la tuberculina (PT) se utiliza para el diagnóstico de la TB. La PT debe realizarse a la población que presente mayor probabilidad de infección o enfermedad TB. En general, la PT no se recomienda en población de bajo riesgo, en parte debido a que muchas de las reacciones en tal población serán falsos positivos. La PT no es necesaria en personas con una prueba positiva previa bien documentada.

En orden de prioridad a las siguientes personas se les debería realizar una PT:

Personas en contacto con pacientes con TB pulmonar o laríngea
Pacientes con infección VIH
Personas con otros factores de riesgo para TB tal como diabetes mellitus, silicosis, tratamiento prolongado con corticoides u otros tratamientos inmunosupresores, cáncer de cabeza o cuello, neoplasias hematológicas (ej. leucemia o linfoma), insuficiencia renal crónica grave, gastrectomía o by-pass intestinal, síndrome de malaabsorción crónico, o bajo peso (un 10% por debajo del peso ideal)
Personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua curada
Empleados o residentes de instituciones tales como hospitales, correccionales, prisiones, asilos de ancianos, o centros para deshabitación de toxicómanos.
Personas procedentes de áreas del mundo donde la TB tiene una incidencia alta, particularmente los que residen en nuestro país menos de 5 años

**Tabla 1.** Prioridades para la prueba de tuberculina.

### Prueba de la tuberculina en la mujer gestante

La prueba es segura y fiable en la mujer gestante. No se ha documentado efecto teratogénico. La PT no se recomienda como una prueba de 'screening' en el embarazo, dado que el embarazo en sí mismo no aumenta el riesgo infección TB. Sin embargo, en las siguientes situaciones está indicado la PT en una embarazada:

1. Síntomas sugestivos de TB.
2. Infección VIH.
3. Situaciones médicas distintas al VIH que aumentan el riesgo de TB (ver tabla 1).
4. Contactos con personas con TB pulmonar o laríngea.
5. Inmigrantes de áreas donde la TB tiene una incidencia alta.

### La administración de la prueba de la tuberculina

La administración y lectura de la PT, como todos las pruebas médicas, está sujeta a variabilidad, pero parte de esa variabilidad en la administración y lectura puede evitarse si se presta una cuidadosa atención a los siguientes procedimientos.

La PT se debe realizar mediante la técnica de Mantoux, en la cual la tuberculina (PPD) se inyecta intradérmicamente con una aguja y jeringa. Otros tipos de procedimientos son menos fiables que la prueba de Mantoux. Para la realización de la PT por la técnica de Mantoux se deben seguir las siguientes recomendaciones:

1. Utilizar 2 unidades de tuberculina PPD RT-23 ó 5 unidades de PPD CT-68, ambas dosis equivalen a 5 unidades de PPD-S, tuberculina que se acepta como estándar internacional desde 1951.
2. Introducir 0,1 ml de tuberculina (5 unidades) justo por debajo de la capa más superficial de la piel (intradérmica no subcutánea) en la superfi-

cie volar del antebrazo. La inyección causará una discreta elevación de la piel con un habón de 6 a 10mm de diámetro. Utilizar jeringas y agujas de un solo uso y seguir todos los procedimientos de control de infección incluyendo el uso de guantes y la utilización de contenedores adecuados para eliminar las agujas.

3. Después de la administración instruir al paciente para que no se frote, rasque o se ponga una tirita o esparadrapo sobre la zona de la prueba. El paciente puede lavarse y secarse la zona si es necesario.

La vacuna del sarampión, paperas, y rubeola puede causar falsos negativos de la PT. Por lo que se aconseja administrar la PT y la vacuna el mismo día ó 6 semanas después.

### Lectura de la reacción a la prueba de la tuberculina

La PT se debe leer por personal entrenado. Los siguientes procedimientos deben utilizarse para leer la reacción.

1. Leer a las 48-72 horas de poner el PPD
2. Medir solo la induración. No medir la zona de eritema.
3. Medir la induración en su diámetro mayor (transversal o longitudinal) utilizando una regla flexible. Registrar la lectura en milímetros y no simplemente como positivo o negativo. Si no existe induración marcar el resultado como '0 mm'.

Si en un paciente no se realiza la lectura de la prueba entre las 48-72 horas y acude en la 1ª semana después de administrar la PT se debe examinar la zona donde se puso el test y medir la induración. Si la induración es suficientemente grande como para considerarla positiva y registrar el resultado. En este caso no es necesario hacer una nueva PT. Pero si no se observa reacción o es demasiado pequeña para clasificarla se repite la prueba (en la misma semana).

<b>Relacionados con la persona en la que se realiza la prueba</b>
<b>Infecciones:</b> Virales: Sarampión, paperas, varicela Bacterianas: Fiebre tifoidea, brucelosis, tífus, lepra, tosferina, tuberculosis diseminada, pleuritis tuberculosa Fúngicas: Blastomicosis Vacuna con virus vivos: Sarampión, paperas, polio <b>Otras situaciones del paciente:</b> Alteraciones Metabólicas (insuficiencia renal crónica) Factores nutricionales (depleción proteica severa) Enfermedades que afectan a los órganos linfáticos (Enfermedad de Hodgkin, linfomas NH, Leucemia Linfática Crónica, Sarcoidosis) Fármacos (corticoides y otros inmunosupresores) Edad (recién nacidos, ancianos) Infección grave diseminada reciente por M. tuberculosis Stress (cirugía, quemaduras, enfermedad mental, reacción injerto contra huésped)
<b>Factores Relacionados con la Tuberculina</b>
Almacenamiento inadecuado (exposición a la luz o al calor), Dilución inadecuada Contaminación Absorción (parcialmente controlada añadiendo Tween 80)
<b>Factores relacionados con el Método de Administración</b>
Inyección de una cantidad insuficiente de antígeno Demora en la administración Infección de la tuberculina incorrecta
<b>Factores relacionados con el Método de Administración</b>
Personal sanitario sin experiencia para hacer la lectura de la prueba Sesgos conscientes e inconscientes Errores en el registro

**Tabla 2.** Factores que causan una disminución en la capacidad de respuesta a la tuberculina

### Clasificación de la prueba de la tuberculina

La clasificación de la PT depende del tamaño de la induración y de los factores de riesgo epidemiológicos y la situación médica del individuo.

### La reacción cutánea a la prueba de la tuberculina en individuos vacunados con BCG

La vacuna de la BCG complica la interpretación de la PT debido a que puede producir falsos positivos, especialmente si la vacuna BCG se administró después

Induración	Personas en las que se considera la PT positiva
>=5mm*	1. Seropositivos al VIH 2. Conductas de riesgo para VIH y que rechazan hacerse un test para detección del VIH 3. Contactos próximos de personas con TB pulmonar o laríngea 4. Evidencia radiológica de TB antigua curada
>=10mm*	1. Factores de riesgo para TB diferente a ser portador de anticuerpos para el VIH, tal como diabetes mellitus, silicosis, tratamiento esteroideo prolongado u otro tratamiento inmunosupresor, cáncer de cabeza o cuello, neoplasia hematológica, IRCT, gastrectomía o by-pass intestinal, síndrome de malaabsorción intestinal, o bajo peso (un 10% o menos del peso ideal) 2. Historia de utilización de drogas (ej. alcohol, cocaína) o UDVP seronegativos para el VIH 3. Personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones, correccionales, centros para la deshabitación de toxicómanos 4. Personal sanitario 5. Niños menores de 5 años
>=15mm	1. Personas que no cumplen ninguno de los criterios anteriores

**Tabla 3.** Positividad de la PT en función del tamaño y de factores de riesgo asociados para tuberculosis.

del primer año de vida. No existe forma de poder diferenciar entre una reacción positiva por la vacuna BCG y una reacción positiva debida a una verdadera infección TB. En las personas vacunadas, sin embargo, la sensibilidad a la TB es altamente variable y tiende a disminuir con el tiempo. En general, la historia previa de vacunación con BCG no debería influir en la indicación o la interpretación de la PT ni en la decisión respecto al tratamiento preventivo (salvo en los casos de administración en los últimos 12 meses).

En España hay muchas personas que están vacunadas con BCG. Cuando alguna de estas personas consulta por el resultado de una PT se debe tener en cuenta que si la induración es menor de 15mm se debe considerar como negativa siempre que no tengan ninguna de las situaciones expuestas en la tabla anterior para los dos primeros grupos (personas consideradas como positivas si tienen  $\geq 5\text{mm}$  ó  $\geq 10\text{mm}$ ).

### Papel de las pruebas de anergia

La anergia es la incapacidad para obtener una respuesta cutánea del tipo de sensibilidad retardada. Los pacientes anérgicos pueden tener una PT negativa (falsos negativos) a pesar de tener infección TB.

Test con antígenos como candidina, parotidina o toxoide tetánico pueden producir una reacción de sensibilidad retardada cutánea y servir para evaluar si una persona es anérgica. En algunos centros de España se utiliza una prueba comercial (Multitest®) que lleva 7 antígenos y un control de glicerina. El coste es considerable y su resultado como otras pruebas de anergia no están estandarizado. El riesgo de una persona de presentar infección TB es más importante a la hora de tomar una decisión que el resultado de las pruebas de anergia. El CDC de EEUU no recomienda de manera rutinaria las pruebas para detectar anergia.

### Repetición de la prueba de la tuberculina (efecto booster)

En algunos individuos con infección TB la capacidad para reaccionar a una PT disminuye con el tiempo. Por tanto, personas infectadas muchos años antes de practicarles una PT pueden tener una reacción negativa. Sin embargo, si se vuelve a realizar una nueva PT en el siguiente año pueden presentar una prueba positiva. Este fenómeno llamado 'booster' o 'refuerzo' se presenta porque la primera prueba 'refuerza' la respuesta inmune que ha disminuido a lo largo de los años. El fenómeno 'booster' es más frecuente en pacientes mayores de 55 años y puede presentarse también en personas vacunadas con BCG.

El efecto 'booster' puede complicar la interpretación del resultado de una PT cuando la prueba se hace

repetidamente, debido a que un efecto 'booster' a una segunda PT puede interpretarse como una conversión reciente. Así la infección adquirida hace años puede interpretarse como una infección reciente.

Para eliminar el efecto 'booster' como una causa de confusión (ej. personas a las que se les va a practicar PT repetidas como el personal sanitario) si la primera vez que se les hace la PT da un resultado negativo se repite una segunda vez entre la 1ª y 3ª semana. El resultado de la segunda prueba es el que se considera 'el basal'. Si es positivo se considera infectado y si es negativo no infectado.

## 3. Quimioprofilaxis (QP) o Tratamiento Preventivo

### Evaluación médica para la QP

Todos los pacientes que tengan una PT positiva se deben valorar por un médico para descartar enfermedad TB y para ser evaluados para QP. Esta evaluación incluye los siguientes:

#### Historia clínica y exploración

A todos los pacientes se les debe preguntar sobre:

- Factores de riesgo para VIH. A estos pacientes se les debe recomendar que se realicen una prueba para detectar anticuerpos frente al VIH.
- Factores de riesgo para el desarrollo de TB incluyendo contacto reciente con personas con TB.
- QT previa para TB.
- Contraindicaciones para QP.
- Etilismo y/o enfermedad hepática (ver más adelante las pruebas de laboratorio a realizar).

#### Radiografía de tórax

Todas las personas en las que se esté considerando QP se les debería practicar una radiografía de tórax para descartar TB pulmonar. Si un paciente se presenta con un PT positiva y una radiografía de tórax para evaluar si precisa QP, la radiografía se debería repetir si es más antigua de 2 meses o si la calidad de la placa no permite una lectura adecuada.

- Las personas con una radiografía normal de tórax y una PT positiva, sin síntomas o signos de TB deben clasificarse como TB Clase II (ver tabla 4).
- Las personas con una radiografía anormal de tórax consistente con TB activa deben clasificarse como TB Clase V (ver tabla 4).

Clase	Tipo	Descripción
0	No exposición a TB y no infección	No historia de exposición a TB PPD negativo †
I	Exposición a TB pero no evidencia de infección	Historia de exposición PPD negativo †
II	Infección TB sin enfermedad	PPD positivo † No evidencia clínica o radiológica de TB Estudios bacteriológicos negativos (si realizados)
III	TB actual	Cultivo positivo para M. tuberculosis y/o Evidencia clínica o radiológica de enfermedad TB actual con o sin un PPD positivo
IV	TB previa	Historia previa de uno o más episodios de TB o Datos anormales radiológicos pero estables; PPD positivo†, no evidencia clínica o radiológica de TB actual y estudios bacteriológicos negativos (si realizados)
V	Sospecha de enfermedad TB (previa o actual)	Pendiente de diagnóstico pero puede pertenecer a la clase III (alta probabilidad) o a la clase IV - o ser otra enfermedad- (baja probabilidad) ‡

Adaptado del CDC. Core Curriculum on Tuberculosis. Third ed. Atlanta: Center for Diseases Control and Prevention; 1994  
 † si un prueba de tuberculina (PPD) se clasifica como negativa o positiva depende de los factores de riesgo para TB de esa persona (ver tabla 3).  
 ‡ El departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York subclasifica el grupo V en baja y alta probabilidad pero esta subclasificación del grupo V no forma parte de la clasificación Internacional.

Tabla 4. Clasificación internacional de la TB.

- Personas con una radiografía de tórax que muestren lesiones fibróticas no calcificadas sugestivas de TB antigua deben evaluarse para síntomas de TB y se les debe realizar hemograma, bioquímica, baciloscopias y cultivo para Mycobacterias en esputo (3 muestras).

La radiografía de tórax se debe hacer de inmediato, aún durante el primer trimestre del embarazo, si:

1. El paciente tiene síntomas sugestivos de TB activa (tos, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso).
2. Es seropositivo al VIH y la PT es positiva o bien la PT es negativa pero el paciente ha estado en contacto con una persona con TB pulmonar o laríngea.
3. La PT es positiva y se ha estado en contacto estrecho con una persona con TB pulmonar o laríngea.

#### Pruebas de laboratorio

Un hemograma completo y bioquímica con pruebas de función hepática (AST, ALT, FAL y bilirrubina total) se debe realizar a los siguientes pacientes:

1. seropositivos al VIH,
2. historia de etilismo o UDVP,
3. hepatitis crónica o enfermedad hepática,
4. gestación y los 2 meses siguientes al parto,
5. personas mayores de 35 años y
6. personas que van a comenzar QP.

En los UDVP se debe considerar tests serológicos para virus de la hepatitis B y C.

### Candidatos para Quimioprofilaxis

Debido a que la INH puede causar hepatotoxicidad grave, la QP se recomienda solo en personas en las que el riesgo de desarrollar TB sobrepasa claramente el de la hepatotoxicidad. Las personas en la que la QP está indicada se recogen en la tabla 5.

#### Tratamiento preventivo en mujeres gestantes

Aunque no se ha documentado efectos adversos sobre el feto en la mayoría de las embarazadas, la QP debe ser demorada hasta 2 ó 3 meses después del parto. Sin embargo, en las siguientes situaciones se debe dar QP durante el embarazo:

Se debe comenzar la QP en el primer trimestre del embarazo si:

- La PT es positiva ( $\geq 5\text{mm}$ ) en gestantes seropositivas para el VIH o presentan conductas de riesgo para el VIH pero no aceptan realizarse una prueba diagnóstica para el VIH.
- La PT es positiva ( $\geq 5\text{mm}$ ) y la gestante ha estado en contacto con un paciente bacilífero con TB pulmonar (a juicio de su médico).

Personas con una PT positiva que deberían recibir QP independientemente de su edad
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seropositivos al VIH y personas con conductas de riesgo para infección VIH que se niegan a realizarse la prueba del VIH (PPD <math>\geq</math> 5mm)</li> <li>- Personas en contacto con pacientes con enfermedad TB activa pulmonar o laríngea (PPD <math>\geq</math> 5mm). Además, los niños y adolescentes con PPD &lt; 5mm que han estado en contacto próximo con un paciente con TB infecciosa en los 3 últimos meses son candidatos a QP hasta que se repita una PT a las 12 semanas del contacto.</li> <li>- Personas con otros factores de riesgo para TB como diabetes mellitus, silicosis, tratamiento prolongado con corticoides, otras terapias inmunosupresoras, cáncer de cabeza y cuello, neoplasia hematológica (leucemia, linfoma), insuficiencia renal crónica avanzada, y situaciones médicas asociadas con una rápida pérdida de peso, UDVP seronegativos para el VIH (<math>\geq</math> 10mm).</li> <li>- Personas con evidencia radiológica de TB previa sin una historia de tratamiento adecuado para la TB (<math>\geq</math> 5mm).</li> <li>- Convertidores recientes de la PT (<math>\geq</math> 10mm de aumento de la induración dentro de un período de 2 años para los &lt; 35 años y <math>\geq</math> 15mm para los mayores de 35 años).</li> </ul>
Personas con una PT positiva que deberían recibir QP si tienen <35 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes procedentes de países con una alta prevalencia de TB</li> <li>- Personas procedentes de grupos socialmente marginados y bajos recursos</li> <li>- Residentes de instituciones como asilos, manicomios, prisiones, comunidades de deshabitación de toxicómanos, centros de atención a minusválidos profundos.</li> </ul>

**Tabla 5a.** Criterios para determinar la necesidad de quimioprofilaxis para personas con una prueba de tuberculina positiva (ver tabla 3).

Categoría	Grupo de edad <35 años	Grupo de edad $\geq$ 35 años
Con factores de riesgo*	Tratar a todas las personas independientemente de su edad si PT $\geq$ 10mm (ó $\geq$ 5mm si contacto reciente de paciente con TB, infección VIH, o evidencia radiológica de TB antigua)	
Sin factores de riesgo Grupo de alta incidencia†	Tratar si PPD $\geq$ 10 mm	No tratar
Sin factores de riesgo Grupo de baja incidencia‡	Tratar si PPD $\geq$ 15 mm	No tratar

\*Factores de riesgo incluyen infección VIH, contacto reciente con pacientes con TB pulmonar o laríngea, conversión reciente de PT, radiografía de tórax alterada, UDVP y determinadas situaciones médicas (ver texto).  
 † Grupos con alta incidencia incluyen a personas inmigrantes de países con alta incidencia de TB, personas marginadas con bajos recursos y residentes de instituciones cerradas.  
 ‡ El punto de corte para identificar una reacción puede ser mayor o menor dependiendo de prevalencia relativa de la infección por M. tuberculosis y las reacciones cruzadas no específicas en la población.

**Tabla 5b.** Criterios para determinar la necesidad de quimioprofilaxis para personas con una prueba de tuberculina positiva, por categorías y grupos de edad.

- QP se debe comenzar después del primer trimestre en gestantes que tienen una conversión documentada de la PT en los últimos 2 años. - QP, si indicada, debe comenzarse 2 ó 3 meses después del parto en el resto de las gestantes, incluidas las que presentan lesiones radiológicas antiguas de TB.

En gestantes que se conozca o se sospeche que han sido infectadas por cepas de M. tuberculosis resistentes al menos a INH o RIF, la QP se debería demorar hasta después del parto debido a los posibles efectos secundarios de la medicación sobre el feto. Una radiografía de tórax debería realizarse inicialmente y de nuevo si la mujer desarrolla síntomas sugestivos de enfermedad

TB. Se debe proteger a la gestante con un mandil de plomo cuando se realice la radiografía de tórax.

### Pautas de tratamiento quimioprofilaxis

#### Pauta estándar con isoniazida

En la pauta estándar de QP con INH el fármaco se administra una vez al día o dos veces en semana durante 6 a 12 meses, dependiendo de la edad y de su situación respecto a VIH.

Las contraindicaciones para QP con INH son las siguientes:

- Historia de efectos secundarios importantes por INH como hepatitis, lesiones cutáneas, neuropatía o reacciones alérgicas.
- Contactos con paciente con TB resistente a INH.
- Hepatopatía crónica grave.
- Embarazo salvo que la paciente sea seropositiva al VIH, haya estado en contacto con un paciente con TB pulmonar o laríngea, o presente una conversión reciente de la PT.

Valores basales de GOT/GPT de 3 a 5 veces el valor normal, aunque no suponen una contraindicación para comenzar la QP, requieren una monitorización estrecha de los test de función hepática.

La terapia bajo observación directa (TOD) es un excelente método para promover la adherencia en la QP, aunque en España este procedimiento no está muy extendido. Candidatos especiales para QP con TOD son contactos que viven en el domicilio de un paciente que está en un programa de TOD y pacientes con QP intermitente.

#### Pauta alternativa con rifampicina

Una pauta de QP con RIF está indicada en los pacientes que no pueden tolerar INH o que han estado en contacto con pacientes con TB resistente a la INH pero susceptibles a RIF. Si bien la INH es el único fármaco que ha sido estudiado extensamente en QP para TB es probable que la RIF sea tan efectivo como la INH.

Las contraindicaciones para RIF son:

- Historia de efectos secundarios importantes por RIF como hepatitis, lesiones cutáneas, trombopenia o reacciones alérgicas.
- Hepatopatía crónica grave.
- Embarazo salvo que la paciente sea seropositiva al VIH, haya estado en contacto con un paciente con TB pulmonar o laríngea, o presente una conversión reciente de la PT.
- Tratamiento con inhibidores de la proteasa (salvo ritonavir) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

#### Pautas alternativas de QP con pautas cortas

Se han estudiado varias pautas (sobre todo en pacientes seropositivos para el VIH) para intentar acortar la duración de la QP.

Pautas de 3 meses de INH y RIF y de 2 meses de RIF y PZ han demostrado ser tan efectivas como pautas de INH de 6 a 12 meses.

#### Pautas alternativas para pacientes con TB multiresistente (resistencia a INH y R)

No se han realizado ensayos clínicos controlados de tratamiento preventivo en pacientes en contacto con TB-MR. Por tanto, las pautas de TP para contactos con pacientes con TB resistente a RIF e INH (TB-MR) son empíricas. Seis principios se deben tener en cuenta al aplicar estas pautas:

1. Se debe excluir una enfermedad TB antes de iniciar QP.
2. Debido a que la infección VIH es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar enfermedad TB, a todos los contactos se les debería aconsejar la realización de un test para detectar infección VIH.
3. En la selección de la pauta de QP se debe considerar el patrón de susceptibilidad a los fármacos de la cepa de M. tuberculosis del caso índice.
4. La pauta de QP debería incluir dos fármacos anti-TB a los que la cepa del caso índice sea susceptible.
5. Antes de seleccionar una pauta de QP, se debe considerar los factores de riesgo para infección y enfermedad por TB-MR. Contactos que no son probables que se hayan infectado o que tienen una baja probabilidad de desarrollar enfermedad TB pueden no ser candidatos para QP 'alternativo'.
6. Es conveniente consultar con un experto.

#### Pautas para individuos con evidencia radiológica de TB curada (clase IV)

Los pacientes que se clasifican como TB clase IV (y algunos de la clase V, ver tabla 1) incluye personas con baja probabilidad de tener enfermedad TB activa en el momento de la evaluación. Estos pacientes cumplen las siguientes condiciones:

1. PT  $\geq$  5 mm.
2. Radiografía de tórax que muestra lesiones fibróticas no calcificadas sugestivas de TB antigua curada o silicosis.
3. Ausencia de un tratamiento previo adecuado para TB.

Si son inmunocompetentes estas personas se les debe administrar una pauta corta de QP con 4 fármacos durante 2 meses seguido de 2 fármacos durante 2 meses (en total 4 meses). Esta pauta tiene la ventaja de que puede ser utilizada en pacientes que presenten bacilos resistentes a INH, puede mejorar la adherencia

respecto a una pauta de 12 meses y permite a los pacientes comenzar el tratamiento en la primera visita, en vez de esperar hasta que el cultivo de esputo sea negativo para *M. tuberculosis*.

Los pacientes inmunodeprimidos o con una historia previa de tratamiento anti-TB deberían recibir los 4 fármacos durante los 4 meses. Si la pauta de 4 fármacos no se puede utilizar se administra INH durante 12 meses.

Los pacientes con evidencia radiológica de una lesión antigua por TB que tienen síntomas sugestivos de TB activa (tos persistente, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) deberían clasificarse como TB clase V. A estos paciente se les debería administrar (preferiblemente mediante TOD) tratamiento con INH, RIF, PZ y EB pendiente de cultivos y antibiograma. Si el cultivo es positivo o la radiología de tórax mejora al paciente se clasifica y trata como una TB clase III. Si el cultivo es negativo o no hay mejoría en la radiografía el paciente se clasifica como TB clase IV y se trata como se ha descrito anteriormente.

### Monitorización de los pacientes durante el TP

Los pacientes que se han clasificado como TB clase II y están tomando QP después de la evaluación clínica inicial por un médico deben revisarse mensualmente.

Si el paciente está tomando solo INH o RIF la revisión puede hacerla un ATS. Si está tomando 2 fármacos u otros fármacos distintos a INH o RIF, la evaluación debería hacerla un médico.

- En todos los pacientes debe monitorizarse la aparición de signos y síntomas de toxicidad por fármacos, especialmente pacientes mayores de 35 años.
- Se recomienda monitorización de pruebas de función hepática en los siguientes pacientes:
  - a) pacientes con alteración de pruebas de función hepática a nivel basal,
  - b) todos los pacientes seropositivos al VIH,
  - c) pacientes con etilismo importante (>40gr/día) o hepatopatía,
  - d) mujeres embarazadas o en los dos meses siguientes al parto que estén en tratamiento con INH y/o RIF,
  - e) UDVP y pacientes con infección documentada por VHB o VHC.

En los últimos 4 grupos (grupos b-e) se debe realizar las pruebas de función hepática independiente de que las que presentaran a nivel basal fueran anormales.

La QP se debe retirar si se produce una elevación >5 veces el valor normal de ALT (GPT) o AST (GOT) o si existe evidencia clínica de hepatitis (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia o coluria). Se debe advertir a los pacientes que en el caso de presentar síntomas de hepatitis deben suspender la medicación y acudir, sin demora, para valoración clínica y pruebas de función hepática.

### Interrupción o QP incompleta

Los pacientes con riesgo elevado de desarrollar TB (contactos de personas con TB activa, seropositivos para VIH, UDVP, o con otros factores de riesgo para TB, convertidores recientes de la PT y personas con evidencia radiológica de TB antigua que no han recibido un tratamiento adecuado) a los que se les prescribió QP pero que tienen interrupciones del tratamiento se les debe alentar para que completen el régimen de QP.

#### Pautas intermitentes

Los pacientes que realizan una pauta de QP intermitente con TOD y que presentan una cumplimentación menor del 80% se les debe pasar a una pauta de QP diaria.

#### Pautas de 6 o más meses

Si hay una interrupción del tratamiento, se les debe dar tratamiento hasta completar la dosis inicialmente prescrita. Por ejemplo una pauta de 6 meses de INH consiste en 180 dosis diarias que pueden ser administradas en 9 meses si hay interrupciones.

La decisión, en relación a la cumplimentación de la QP, se basaría tanto en el número total de dosis administradas como en la duración total de la QP.

#### Cursos cortos de QP

A los pacientes que se les ha prescrito un tratamiento corto alternativo con rifampicina y pirazinamida diaria durante 2 meses se les puede permitir que cumplimenten el tratamiento en 3 meses, si se ha presentado interrupciones.

#### Renovación del tratamiento

Si la interrupción del tratamiento es durante menos de 3 meses, se debería reasumir el tratamiento que se prescribió originalmente. Si la interrupción de la QP es de más de 3 meses se debe reiniciar un nuevo curso de QP y despreciar la dosis tomadas. En estos casos el paciente debería ser examinado por un médico para descartar TB. La duración de la QP debería ser igual a la de la pauta originalmente prescrita (ej. 6 meses) no siendo necesario un tratamiento prolongado.

### QP completa

El médico debe decidir la duración apropiada de la QP para cada paciente y garantizar un sistema de apoyo que permita al paciente finalizar la QP (ej. facilitar las recetas y los controles analíticos). Se debe informar al paciente de que debería volver si presenta síntomas de TB o efectos secundarios de la medicación. Una vez que cumplimenta el tratamiento no es necesario repetir más radiografías de tórax.

### Seguimiento de los pacientes que han finalizado la QP

No es necesario seguimiento médico o radiológico de los pacientes que han finalizado un tratamiento preventivo a no ser que desarrollen síntomas de TB.

Sin embargo, si una persona ha recibido QP pero está en contacto con un paciente con TB pulmonar o laríngea con baciloscopia positiva debe considerarse de nuevo QP en las siguientes situaciones:

1. seropositivos al VIH o con otros factores médicos de riesgo para desarrollar TB.
2. niños menores de 18 años, y personas seronegativas al VIH pero que presentan una intensa exposición a un paciente con una TB altamente contagiosa (detectada por ejemplo por casos de conversión de la PT en otros contactos).

Si se repite la QP se debe hacer completa (ejemplo: 6 meses de INH para seronegativos al VIH). La reinfección exógena es más probable si se presenta conversión de la PT en otros contactos.

# Tuberculosis

## *Tuberculosis en inmunodeprimido*

### Introducción

La tuberculosis se ha revelado como una infección oportunista significativa en la mayoría de grupos de pacientes inmunodeprimidos. En la última década, el aumento del número de casos de tuberculosis asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha reactivado el interés por la enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos en general. Aunque la tuberculosis puede complicar especialmente la evolución de enfermedades que cursan con alteraciones graves de la inmunidad celular (infección por el VIH/SIDA, trasplante de órganos sólidos, linfomas, insuficiencia renal crónica.), también está elevada su incidencia en pacientes con otras causas de inmunodepresión (neoplasias sólidas, leucemias, etc).

En los pacientes inmunodeprimidos, la tuberculosis tiene características que la diferencian en algunos aspectos de la tuberculosis del paciente inmunocompetente. Muchas de estas características tienen su origen en la diferente patogenia de la enfermedad en los dos grupos de pacientes, que puede condicionar importantes diferencias epidemiológicas y clínicas, con repercusiones en el diagnóstico y el tratamiento. Es importante, por ello, que antes de presentar los aspectos de profilaxis y tratamiento de la tuberculosis en los diferentes grupos de pacientes inmunodeprimidos, se revisen algunos aspectos de la epidemiología y la patogenia de la tuberculosis en los mismos. La mayoría de datos sobre tuberculosis asociada a la inmunodepresión se han elaborado en pacientes con infección por VIH y en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. Por ello nos referiremos sobre todo a estos dos grupos de pacientes y, en menor extensión, haremos mención a otros grupos de pacientes.

### 1. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

#### Epidemiología

La infección por VIH constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis. La aparición de la epidemia de infección por el VIH en áreas donde la prevalencia basal de tuberculosis es elevada ha supuesto un aumento significativo del número de nuevos casos de tuberculosis en personas coinfectadas. El ascenso por esta causa es tal que, globalmente, el 9% de todos los casos de tuberculosis en el mundo hace unos años se atribuían a la infección por VIH y se estima que en el año 2000 esta cifra se habrá elevado al 14%.

En España, aproximadamente la mitad de los pacientes con SIDA desarrollaban tuberculosis a lo largo del curso de su enfermedad y ha constituido la primera causa diagnóstica de SIDA hasta muy recientemente. Poco después de la incorporación de los nuevos tratamientos antirretrovirales de alta eficacia se observó una disminución en la incidencia de infecciones oportunistas y un aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH. Datos recientes han mostrado que también la tuberculosis asociada a la infección por VIH ha descendido en nuestro país de modo significativo y es posible que el descenso continúe al reducirse las posibilidades de transmisión entre las personas infectadas por VIH.

#### Patogenia.

La tuberculosis activa en los pacientes con infección por VIH puede ocurrir por cualquiera de dos mecanismos:

1) por reactivación de una infección latente: las personas coinfectadas por VIH y *Mycobacterium tuberculosis* (personas con reacción de la tuberculina positiva) tienen un riesgo muy elevado de desarrollar tuberculosis. El riesgo que este grupo tiene de desarrollar tuberculosis es de aproximadamente 8%-10% al año, muy superior al riesgo de la población general, que se estima en 10% a lo largo de toda la vida;

2) por rápida progresión de una infección de reciente adquisición: estudios epidemiológicos de población concluyen que quizá haya sido éste el mecanismo más frecuente de desarrollo de tuberculosis activa en las personas infectadas por VIH, especialmente las que se encuentran en situación de inmunodepresión avanzada y en áreas de baja prevalencia de infección tuberculosa. Los pacientes anérgicos pueden desarrollar tuberculosis por cualquiera de los dos mecanismos. Datos acumulados en los últimos años permiten presumir que, en este grupo, la progresión de nuevas infecciones pudieran constituir la principal vía de desarrollo de tuberculosis.

Además del efecto notable que la infección por el VIH tiene en la epidemiología y patogenia de la tuberculosis, hay que mencionar también la influencia que la infección y la enfermedad tuberculosa tienen sobre la historia natural de la infección por el VIH. Casi todos los estudios que se han realizado en este sentido, demuestran que la tuberculosis activa acelera la progresión de la infección por el VIH y acorta la supervivencia de las personas que la sufren.

### Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la tuberculosis en el paciente infectado por VIH difiere de la clásicamente reconocida en la población general. La mayor virulencia de *M. tuberculosis* respecto a otros patógenos oportunistas que complican la infección por VIH determina que la mayoría de pacientes que desarrollan una tuberculosis no hayan padecido todavía infecciones definitorias de SIDA; hasta en un 70% de los casos la tuberculosis extrapulmonar supone el criterio definitorio de SIDA. La afectación pulmonar exclusiva no se da en más de la mitad de los casos; el resto presenta afectación extrapulmonar exclusiva o mixta, pulmonar y extrapulmonar. El estado de inmunosupresión del sujeto parece ser el principal condicionante de la presentación clínica, de modo que los pacientes con mayor inmunodepresión tienden a presentar con mayor frecuencia formas extrapulmonares y, sobre todo, diseminadas. Por otro lado, dentro de las formas pulmonares, aquellas presentaciones más parecidas a las clásicas son más frecuentes en los pacientes con estado inmunitario más conservado.

Los síntomas y signos de la tuberculosis en los pacientes infectados por el VIH son inespecíficos y no permiten distinguir la enfermedad de otras infecciones oportunistas. La fiebre es un signo prácticamente constante, mucho más frecuente que en los pacientes inmunocompetentes. El paciente puede acudir con un cuadro agudo de pocas horas o días de evolución, similar a una infección bacteriana clásica, o con cuadros de varios días o semanas de evolución, caracterizados por fiebre y síntomas sistémicos inespecíficos (anorexia, astenia, pérdida de peso), que pueden acompañarse o no de datos de afectación de un órgano focal. La localización más frecuente es el tracto respiratorio, pero se afectan también con gran frecuencia los ganglios linfáticos, el sistema urinario, el sistema nervioso central y el hígado. La presentación radiológica de la tuberculosis pulmonar es muy variable desde la radiografía de tórax normal hasta extensos patrones bilaterales que pueden llevar a confusión con la neumonía por *Pneumocystis carinii*.

### Diagnóstico

Es esencial para el diagnóstico de tuberculosis mantener un alto grado de sospecha, debido a su elevada frecuencia, especialmente en área de alta prevalencia de la enfermedad, y a la multiplicidad de formas de presentación clínica que puede imitar cualquier otra complicación de la infección por VIH. El rendimiento de las pruebas de laboratorio es similar al de otros grupos de pacientes, aunque debe destacarse la utilidad de algunas muestras tradicionalmente no utilizadas, como los hemocultivos, y el mayor número de bacilos observables en la mayoría de muestras clínicas.

Especial mención merece la prueba de la tuberculina y las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada para el diagnóstico de anergia. Aproximadamente el 30%-40% de las personas con infección por VIH tienen PPD-positivo cuando son vistas por su médico y una proporción similar son anérgicas. Se consideró que este grupo de pacientes anérgicos podía beneficiarse de la administración de quimioprofilaxis y se aconsejó por ello que se realizara en todos los pacientes las pruebas de anergia al mismo tiempo que se administraba la tuberculina. Se ha demostrado con cierta consistencia la falta de fiabilidad y reproducibilidad de las pruebas de anergia para tomar decisiones y se desaconseja en la actualidad su utilización rutinaria. Tampoco parece útil la repetición de la prueba de la tuberculina tras recuperación inmunológica secundaria a la administración de tratamiento antirretroviral de gran eficacia, dado que la reversión de la positividad de la prueba se observa con poca frecuencia.

### Tratamiento

#### Consideraciones generales.

La respuesta al tratamiento antituberculoso estándar en los pacientes VIH-positivo no difiere de la observada en pacientes VIH-negativos, no inmunodeprimidos. Hasta la introducción de los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, las recomendaciones terapéuticas eran similares en los dos grupos de pacientes, con solo leves variaciones en la duración del tratamiento y, según el área, en el número de fármacos.

La introducción de los nuevos fármacos complicó el esquema terapéutico debido a las interacciones entre la rifampicina y los inhibidores de la proteasa o los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Todos ellos comparten la vía metabólica del citocromo P450 y sufren importantes interacciones. La importante disminución de los niveles de todos los inhibidores de la proteasa (excepto ritonavir) y de la mayoría de los no análogos ha cuestionado la posibilidad de poder coadministrar estos fármacos con las rifamicinas (Tabla 1). Las recomendaciones que se ofrecen son las más recientemente elaboradas por expertos nacionales e internacionales, aunque no existen datos clínicos que avalen la mayoría de ellas.

No debe olvidarse que para cualquier pauta y en cualquier contexto debe garantizarse el buen cumpli-

miento, tanto del tratamiento antituberculoso como del tratamiento antirretroviral. Se recomienda la supervisión directa de la administración como el método más eficaz para garantizar este cumplimiento del tratamiento.

#### Recomendaciones.

- A. Pautas que incluyen rifampicina.
- Fármacos y dosis: Isoniacida, rifampicina, pirazinamida ± etambutol, a las dosis habituales. Pueden también administrarse dos o tres días por semana, con los ajustes de dosis necesarios.
  - Duración: 6-9 meses. La mayor o menor duración del tratamiento debe decidirse en función del grado de adherencia y del grado de inmunosupresión del paciente.
  - Coadministración con antirretrovirales (tabla 1):
    - Análogos de nucleósidos: todos.
    - No análogos de nucleósidos: nevirapina y efavirenz.
    - Inhibidores de la proteasa: ritonavir y, posiblemente, ritonavir + saquinavir.
- B. Pautas sin rifampicina:
- a. Si se incluye rifabutina:
- Fármacos y dosis: Isoniacida, rifabutina, pirazinamida ± etambutol. Los fármacos

Fármaco	Administración con rifabutina	Administración con rifampicina	Comentarios
No análogos ITI			
Delavirdina	No	No	Reducción drástica de los niveles con RBT y RMP
Nevirapina	Probablemente	Probablemente	Sólo datos farmacocinéticos.
Efavirenz	Probablemente	Probablemente	Sólo datos farmacocinéticos
Inhibidores de la proteasa			
Saquinavir	No	No	Posiblemente podría utilizarse si se combina con ritonavir
Ritonavir	Probablemente	Sí	Debe reducirse la dosis de RBT a 150 mg/12 horas. No necesidad de ajuste de dosis con RMP (datos clínicos)
Indinavir	Sí	No	Reducir la dosis de RBT a 150 mg/12 horas (datos clínicos)
Nelfinavir	Sí	No	Reducir la dosis de RBT a 150 mg/12 horas (datos clínicos)
Amprenavir	Sí	No	Reducir la dosis de RBT a 150 mg/12 horas (sólo datos farmacocinéticos)

**Tabla 1.** Coadministración de rifamicinas y fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la tuberculosis en personas infectadas por VIH.

se administran a dosis habituales, excepto rifabutina cuando se coadministra con inhibidores de la proteasa o nevirapina (reducción a 150 mg/día, o bien 300 mg dos o tres días por semana) o con efavirenz (450 mg/día, o bien 600 mg dos o tres días por semana).

- Duración: 6-9 meses.
- Fármacos antirretrovirales (tabla 1):
  - Análogos de nucleósidos: todos.
  - No análogos de nucleósidos: nevirapina y efavirenz
  - Inhibidores de la proteasa: todos (en el caso de saquinavir debe combinarse con ritonavir).

b. Si no se incluyen rifamicinas:

- Fármacos y dosis: Isoniacida, pirazinamida, etambutol ± estreptomina, a las dosis habituales.
- Duración: 12-18 meses.
- Fármacos antirretrovirales: todos.

### Profilaxis

#### Consideraciones generales

La profilaxis de la tuberculosis en paciente VIH-positivo con PPD-positivo se ha mostrado eficaz en la disminución del riesgo de desarrollo de la enfermedad y, previo a la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad, en prolongar la supervivencia de los pacientes con SIDA. La toxicidad de la isoniacida o de las pautas alternativas que se ha ensayado es tolera-

ble, incluso en personas con hepatopatía crónica, y no es más frecuente ni más grave que en personas inmunocompetentes.

En cualquier persona infectada por VIH que vaya a iniciar quimioprofilaxis es importante descartar tuberculosis activa mediante evaluación clínica y radiografía de tórax. Ante la menor sospecha de enfermedad tuberculosa deben realizarse además estudios microbiológicos.

#### Recomendaciones (Tabla 2)

Indicaciones. Deben recibir quimioprofilaxis:

- Personas con prueba de la tuberculina positiva ( $\geq 5$  mm).
- Personas con contacto estrecho con una persona bacilífera.

El riesgo de tuberculosis en personas anérgicas varía mucho de unos estudios a otros por lo que no pueden realizarse recomendaciones universales. Es probable que la profilaxis sea eficaz en personas anérgicas con riesgo elevado de padecer una infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* (prueba de la tuberculina previa positiva, los que han estado en contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa y los que han estado durante mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada).

#### Fármacos, dosis y duración

- Isoniacida diaria o dos días por semana, a las dosis habituales, 6-12 meses.
- Rifampicina + pirazinamida diarias o dos/tres días por semana, a las dosis habituales, durante 2 meses.

Candidatos a recibir quimioprofilaxis	
Todos los pacientes con reacción de la tuberculina positiva ( $\geq 5$ mm) Todos los pacientes en contacto documentado con persona bacilífera Pacientes anérgicos de alto riesgo de infección tuberculosa previa	
Régimen	
Isoniacida diaria (300 mg/día) durante 6-12 meses, o Rifampicina (600 mg) + Pirazinamida (25 mg/kg/día) durante 2 meses	
Intolerancia o resistencia a isoniacida : Rifampicina (600 mg) + Pirazinamida (25 mg/kg) durante 2 meses Rifampicina (600 mg) durante 4 meses	
Tuberculosis multirresistente: Pirazinamida (25 mg/kg) + Ofloxacino (600-800 mg/día) durante 12 meses Pirazinamida (25 mg/kg) + Etambutol (15-25 mg/kg) durante 12 meses Cicloserina (500-1000 mg/día) + Etionamida (500-1000 mg)	

Tabla 2. Recomendaciones para la quimioprofilaxis de tuberculosis en los pacientes infectados por VIH.

- Isoniacida + rifampicina, a dosis habituales, durante 3 meses.
- En pacientes con sospecha de resistencia primaria a isoniacida, puede utilizarse la pauta corta de rifampicina + pirazinamida o, como alternativa, rifampicina, a las dosis habituales, durante 4 meses.

La rifampicina puede sustituirse por rifabutina cuando el paciente debe recibir indinavir, nelfinavir o amprenavir (reducir entonces la dosis de rifabutina a 150 mg/día).

## 2. Trasplante de órgano sólido

### Epidemiología

Varios estudios recientes han puesto de manifiesto que los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido tienen elevada la incidencia de desarrollo de tuberculosis, que ha oscilado entre el 0,35% y el 15%. La incidencia ha variado en relación al tipo de trasplante y al área geográfica (tabla 3). El aumento del riesgo se ha observado, no obstante, incluso en áreas con baja prevalencia de la enfermedad, aumentando entre 8 y 100 veces el riesgo de la población general en los respectivos países.

La tuberculosis se desarrolla una media de 9 meses tras el trasplante. Aproximadamente la mitad lo desarrollan en los primeros seis meses y hasta dos tercios lo desarrollan en el primer año. El tiempo de desarrollo post-trasplante es mayor en los trasplantes renales, probablemente debido a la menor inmunosupresión y a la mayor supervivencia de este grupo. Otros factores que ayudan a predecir el desarrollo de tuberculosis precoz (<12 meses) son el rechazo del injerto en los primeros 6 meses post-trasplante y el tipo de inmunosupresión utilizado (46% con ciclosporina sola, 53% con azatioprina sola, 68% con ciclosporina + azatioprina y 100% con tacrolimo).

Tipo de trasplante*	Incidencia, %	Tiempo tras el trasplante, %				
		<6 m	6-12 m	>1-2 a	>2-5 a	>5 a
Renal	0,35-15	35	22	16	19	8
Hígado	0,9-2,3	62	21	7	10	
Corazón	1-1,4	55	9	9	27	
Pulmón	2-6,5	80	10	10		
Total	0,35-15	43	20	14	17	6

\* No se han descrito hasta el momento casos de tuberculosis en pacientes sometidos a trasplante de intestino o de páncreas.

Tabla 3. Riesgo de desarrollo de tuberculosis en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos.

### Patogenia

Se sigue aceptando que la reactivación de una infección latente es el mecanismo más frecuente de desarrollo de tuberculosis en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido, aunque la documentación de una reacción de la tuberculina (PPD) positiva pretrasplante o de datos clínicos o radiológicos de tuberculosis previa es escasa (menos del 25% de los pacientes que desarrollan tuberculosis activa tras el trasplante).

Otros dos mecanismos se han implicado en la patogenia de la tuberculosis en pacientes transplantados. La progresión de una infección de adquisición reciente es también responsable del desarrollo de tuberculosis en algunos pacientes, aunque su importancia relativa no ha sido bien estimada y se supone que debe ser baja. Ha quedado bien documentado este mecanismo en algunos brotes nosocomiales de tuberculosis que han afectado a transplantados renales. Por último, la transmisión a partir del donante ha quedado excelentemente documentada utilizando pruebas de identidad genética (RFLP).

No se han identificado factores predictores claros de desarrollo de tuberculosis en pacientes transplantados, con la excepción del antecedente de tuberculosis o la prueba de la tuberculina positiva. No parece que el tipo de órgano transplantado o la pauta inmunosupresora utilizada condicionen un mayor riesgo de la enfermedad, ni que haya que adoptar medidas específicas en función de estas variables.

### Manifestaciones clínicas. Diagnóstico

Como en el caso de los pacientes infectados por VIH, la tuberculosis en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido tienen con frecuencia afectación extrapulmonar exclusiva o diseminada. Aproximadamente entre el 25% y el 48% de los pacientes con diferentes órganos transplantados tienen tuberculosis extrapulmonar o diseminada. El único factor

con el que se ha asociado la presentación como enfermedad diseminada es el uso de OKT3. Debe señalarse, además, que en ocasiones la tuberculosis se diagnostica en pacientes asintomáticos durante la vigilancia rutinaria de la enfermedad y que con cierta frecuencia es un diagnóstico de necropsia.

En cuanto al diagnóstico, las herramientas utilizadas y su rendimiento son similares a las de otros grupos de pacientes. La radiología muestra hallazgos más próximos a los de pacientes inmunocompetentes (infiltrados focales o miliares, nódulos, derrame pleura; raras las adenopatías intratorácicas) que a los de pacientes infectados por VIH. La prueba de la tuberculina es negativa en la mayoría de los pacientes, con la asociación frecuente de anergia cutánea. No se ha descrito diferencias en el rendimiento de las pruebas microbiológicas (tinciones de muestras biológicas, cultivo, pruebas de amplificación genética) en estos pacientes con respecto a otros grupos.

### Tratamiento

#### Consideraciones generales.

La tuberculosis tiene una alta mortalidad en los pacientes transplantados. La mortalidad cruda se eleva hasta el 29% en las revisiones publicadas, estimándose una mortalidad atribuible a la tuberculosis en el 15% de los pacientes. Estos datos enfatizan la importancia del diagnóstico precoz, así como del tratamiento correcto y de la prevención eficaz.

Parte de la elevada mortalidad de la tuberculosis en los pacientes transplantados tiene que ver con las dificultades para un tratamiento adecuado. La rifampicina, un fármaco angular en el tratamiento de la tuberculo-

sis, acelera el metabolismo de la ciclosporina A y de los esteroides, disminuyendo sus niveles plasmáticos de modo significativo. Ello ocasiona el rechazo y pérdida frecuentes del órgano trasplantado, con el aumento asociado de la mortalidad, y obliga al ajuste de dosis de los fármacos inmunosupresores. La isoniacida puede disminuir también los niveles de corticoides, aunque de modo menos importante. El ajuste de dosis de ciclosporina, sin embargo, no resulta fácil cuando se coadministra con rifampicina y, en opinión de algunos autores, las dificultades son tales que debiera evitarse la administración conjunta de los dos fármacos.

Además de la interacción entre inmunosupresores y fármacos antituberculosos, el tratamiento y profilaxis de la tuberculosis asocia como problema la mayor toxicidad en los pacientes transplantados. Como en otros grupos, la administración conjunta de isoniacida y rifampicina conlleva un riesgo de hepatotoxicidad muy superior (hasta un tercio de los pacientes) a la de isoniacida sola (6,5% en una amplia serie). El problema de la hepatotoxicidad es especialmente relevante en el trasplante hepático o en pacientes con otros trasplantes y hepatopatía crónica por virus B o C debido a los problemas de manejo que conlleva.

#### Recomendaciones (tabla 4).

Con los datos previos, pudieran establecerse las siguientes recomendaciones:

#### A. Si el paciente debe recibir ciclosporina A:

1. Administrar una pauta sin rifampicina.
  - Consideraciones: En estudios observacionales, no aleatorizados, las pautas sin rifampicina se han asociado con una tasa

de éxito similar a la de pautas con rifampicina.

- Fármacos, dosis y duración: isoniacida, pirazinamida y etambutol o estreptomycin, a las dosis habituales, durante 12-18 meses.
2. Administrar una pauta con rifampicina:
    - Consideraciones: Se hace necesario el ajuste de dosis de los fármacos inmunosupresores:
      - La dosis de ciclosporina A debe administrarse inicialmente a dosis 3-5 veces superiores a las que corresponden al paciente.
      - Aumentar la frecuencia de administración de ciclosporina A a tres dosis diarias.
      - La dosis de corticoides deben ser el doble de las habituales.
      - Monitorizar los niveles de ciclosporina A hasta que se haya logrado la estabilidad de los mismos.
    - Fármacos y dosis: Isoniacida, rifampicina, pirazinamida ± etambutol, a las dosis habituales.
    - Duración: La administración de los fármacos antituberculosos durante 6 meses o más se asocia con la misma tasa de éxito que en la población inmunocompetente. Actualmente se recomienda una duración del tratamiento entre 6 y 9 meses, dependiendo de la forma de tuberculosis (localizada frente a diseminada).

#### B. Si el paciente no recibe ciclosporina A:

Las recomendaciones son las mismas que para los pacientes en los que se coadministra ciclosporina A y rifampicina, pero sin las consideraciones hechas para el ajuste de dosis de ciclosporina A. Debe recordarse que la administración de OKT3 se ha asociado como factor predictor independiente de mortalidad de la tuberculosis en los pacientes transplantados.

### Profilaxis

#### Consideraciones generales.

No existen estudios que de modo adecuado hayan valorado la profilaxis de tuberculosis en pacientes transplantados. Algunos estudios observacionales y ensayos clínicos han mostrado la eficacia protectora de la administración de isoniacida en este grupo, similar a la que se consigue en la población general.

El principal problema de la administración de quimioprofilaxis con isoniacida es su toxicidad. Existe la percepción de que la toxicidad de la isoniacida es mayor en los pacientes transplantados. Los datos revelan que la toxicidad clínicamente significativa del fármaco ha oscilado entre 0% y 2,5% en los pacientes con trasplante renal o cardíaco, y que asciende hasta un 41% en los pacientes sometidos a trasplante hepático. Sin embargo, en estos últimos la realización de biopsias durante el episodio de toxicidad revela que el rechazo y la propia tuberculosis explica las alteraciones hepáticas en más de la mitad de los pacientes que reciben isoniacida. Por este motivo, el diagnóstico de toxicidad hepática por isoniacida no debe realizarse en ausencia de biopsia hepática, por la multiplicidad de causas que pueden concurrir en un paciente con trasplante hepático.

Debido a los potenciales problemas de toxicidad, la selección de los candidatos a recibir quimioprofilaxis ha de ser necesariamente cuidadosa. A la hora de tomar la decisión, debe tenerse en mente que los pacientes que desarrollen tuberculosis activa tienen grandes problemas de tolerancia farmacológica y un riesgo de mortalidad elevado. Por este motivo, los pacientes con riesgo elevado de desarrollar tuberculosis activa deben recibir profilaxis con isoniacida.

#### Recomendaciones (tabla 4).

#### Indicaciones.

Deben recibir quimioprofilaxis los siguientes grupos de pacientes con riesgo elevado de padecer tuberculosis activa:

- Prueba de la tuberculina con induración  $\geq$  5 mm. El riesgo en este grupo es 3 veces mayor que en los que tienen la prueba negativa. Es por ello obligatorio la administración de la prueba de la tuberculina en la evaluación inicial de un paciente candidato a trasplante.
- Convertidores recientes.
- Contacto con una persona con tuberculosis pulmonar activa, contagiosa.
- Evidencia radiológica de tuberculosis activa pasada, sin profilaxis previa.
- Antecedente de tuberculosis activa mal tratada.

No se pueden establecer recomendaciones en dos grupos de pacientes:

- Pacientes que reciben el órgano de un donante con historia de tuberculosis mal tratada o con prueba de la tuberculina positiva sin quimioprofilaxis.
- Pacientes anérgicos que viven en áreas de alta endemidad. En este grupo, sin embargo, los datos de eficacia en los pacientes infectados por VIH, la falta de fiabilidad de las pruebas de

Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Con ciclosporina A                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pauta sin rifampicina: isoniacida, pirazinamida y etambutol o estreptomycin. Dosis habituales. 12-18 meses.</li> <li>- Pauta con rifampicina: isoniacida, rifampicina, pirazinamida ± etambutol. Dosis habituales. 6-9 meses.</li> <li>- Ajustar dosis de inmunosupresores y monitorizar niveles de ciclosporina A (ver texto).</li> </ul> </li> <li>- Sin ciclosporina A                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pauta con rifampicina: isoniacida, rifampicina, pirazinamida ± etambutol. Dosis habituales. 6-9 meses.</li> </ul> </li> </ul>
Profilaxis
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicaciones.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba de la tuberculina con induración <math>\geq</math> 5 mm.</li> <li>- Convertidores recientes.</li> <li>- Contacto con una persona con tuberculosis pulmonar activa, contagiosa.</li> <li>- Evidencia radiológica de tuberculosis activa pasada, sin profilaxis previa.</li> <li>- Antecedente de tuberculosis activa mal tratada.</li> </ul> </li> <li>- Pautas.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Isoniacida. Dosis habituales. 6-9 meses.</li> <li>- Rifampicina + pirazinamida. Dosis habituales. 2 meses.</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 4.** Recomendaciones de tratamiento y profilaxis de la tuberculosis en pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido.





