TUBERCULOSIS

La Tuberculosis (TB) es la infección de mayor prevalencia en el mundo. En España entre 10 y 15 millones de personas están infectadas. Sin embargo hemos de diferenciar entre dos conceptos diferentes: infección y enfermedad tuberculosa (Aguado JM, 2003).  
  
La infección Tuberculosa se produce cuando el sujeto entra en contacto con Mycobacterium tuberculosis, desencadenándose en su organismo una respuesta inmune. En la mayoría de los casos esta respuesta consigue detener la multiplicación de los bacilos y se controla la infección inicial, pero no destruye la totalidad de los mismos y algunos persisten en estado de latencia intracelularmente. El estado de infección TB se diagnostica por la prueba de la tuberculina. Estas personas no presentan síntomas ni hallazgos en la exploración física sugestivos de enfermedad, pero están infectadas y un 10% de ellas se enfrentan a un riesgo, durante toda su vida, de desarrollar la enfermedad. No podemos conocer qué personas desarrollarán la enfermedad, pero si se conocen los factores de riesgo que las hacen más propensas a enfermar, como la existencia de un contagio reciente, de infección por el VIH, de enfermedades crónicas debilitantes (diabetes etilismo crónico, IRC, silicosis, desnutrición), de tratamientos inmunosupresores o envejecimiento, que pueden debilitar el sistema inmune. La susceptibilidad para desarrollar enfermedad también está incrementada en los 5 primeros años de vida, pubertad, adolescencia y en la edad avanzada.  
  
La enfermedad tuberculosa viene definida por la presencia de síntomas y/o hallazgos en la exploración física del paciente sugestivos de enfermedad activa, y que serán variables en función de la localización de la enfermedad. Las localizaciones más frecuentes son: pulmonar, pleural, ganglionar, miliar, meníngea, osteo-articular, gastrointestinal, genitourinaria y otras.  
  
En un 5% de los pacientes que se infectan con Mycobacterium tuberculosis su sistema inmunitario será insuficiente para impedir el desarrollo de la enfermedad cuando se contagian y se producirá la denominada TB primaria. En otro 5% de los infectados, tras el paso de meses o años, se producirá la enfermedad por reactivación endógena, TB postprimaria. 

**¿Cómo se diagnostica la infección tuberculosa?**

La prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa todavía es la prueba de la tuberculina.  
  
El diagnóstico de infección tuberculosa se basa en el resultado de la prueba de la tuberculina (PT). Esta pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso, que se adquiere después de una infección producida por M. tuberculosis.  
  
La PT debe realizarse a la población que presente mayor probabilidad de infección y que podrían beneficiarse de un tratamiento, o también a aquellos sujetos en los que se sospeche enfermedad tuberculosa (American Thoracic Society, 2000) [B].Las indicaciones para realizar la prueba de la tuberculina son:

1. Personas con sospecha clínica de enfermedad tuberculosa.
2. Convivientes y contacto de pacientes con enfermedad tuberculosa pulmonar o laríngea
3. Personas con lesiones radiológicas sugestivas de TB antigua, pero que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia.
4. Pacientes con infección por VIH
5. Personas con alto riesgo de progresión a enfermedad en caso de estar infectados: diabetes mellitus, silicosis, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, desnutrición, gastrectomía, neoplasia de cabeza o cuello, neoplasias hematológicas, tratamiento inmunosupresor prolongado como transplantados, corticoterapia prolongada y antiTNF.
6. Personas que constituyen riesgo social en caso de enfermedad: Empleados o residentes en instituciones como hospitales, prisiones asilos de ancianos, centros docentes, centros de deshabituación de toxicómanos.
7. Personas procedentes de áreas del mundo con incidencia elevada de TB.
8. Embarazadas: la PT no se recomienda como una prueba de screening en el embarazo, dado que el embarazo en sí mismo no aumenta el riesgo de infección TB. Sin embargo, la prueba de la tuberculina es segura y fiable en la mujer gestante y está indicada en las siguientes situaciones:
   * síntomas sugestivos de TB.
   * infección VIH.
   * otras enfermedades que elevan el riesgo de TB.
   * contacto con personas con TB pulmonar o laríngea.
   * inmigrantes de áreas con alta incidencia de TB.

Por último, recordar que la prueba de la tuberculina (PT) no es necesaria en personas con una prueba positiva previa bien documentada.  
  
La interpretación del resultado de la PT depende del tamaño de la induración y de los factores de riesgo epidemiológicos y la situación médica del individuo (SEPAR, 2010). Si bien los actuales criterios pueden modificarse en un futuro cercano, actualmente se considera:

* Si la lectura es ≥5mm, la PT es Positiva en:
  + Pacientes VIH+.
  + Contactos próximos de personas con TB pulmonar o laríngea
  + Evidencia radiológica de TB antigua curada, en pacientes que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia.
  + Transplantados, tratamientos biológicos o tratamientos con corticoides.
* Si la lectura es ≥10mm, la PT es Positiva en:
  + Personas con factores de riesgo para TB diferentes de VIH+.
  + Historia de consumo de drogas o ADVP seronegativos para el VIH.
  + Personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones o centros de deshabituación de toxicómanos.
  + Personal sanitario.
  + Niños menores de 5 años.
* Si la lectura es ≥15mm, la PT es positiva en los que no cumplen ninguno de los criterios anteriores.
* PT Negativa: Cuando la induración es inferior a los diámetros indicados se considera negativa.
* Conversión tuberculínica: consiste en la detección de un incremento en la induración ³ 10 mm en una persona con respuesta negativa a la tuberculina en los dos años previos. Esto significa la adquisición reciente de la infección tuberculosa si previamente se ha descartado efecto booster.

La historia previa de vacunación con BCG no debería influir en la indicación o la interpretación de la PT salvo en los casos de administración en los 12 últimos meses. En los pacientes vacunados una induración menor de 15 mm se considera resultado negativo, excepto en las situaciones siguientes:

* Si la lectura es ≥5mm, la PT es POSITIVA en:
  + Pacientes VIH+.
  + Contactos próximos de personas con TB pulmonar o laríngea.
  + Evidencia radiológica de TB antigua curada, en pacientes que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia.
* Si la lectura es ≥10mm, la PT es POSITIVA en:
  + Personas con factores de riesgo para TB diferentes de VIH
  + Historia de consumo de drogas o ADVP seronegativos para el VIH.
  + Personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones o centros de deshabituación de toxicómanos.
  + Personal sanitario.
  + Niños menores de 5 años.

Hay situaciones en las que la prueba de la tuberculina puede tener falsos negativos (Pai M, 2008):

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 1.** | |
| **Factores dependientes del huésped** | **Factores independientes del huésped** |
| * Infecciones virales concurrentes: VIH, varicela, parotiditis. * Infecciones bacteriana: Brucella, fiebre tifoidea, formas graves de tuberculosis, Tuberculosis diseminada y Tuberculosis pleural. * Vacunas con virus vivos. * Situaciones de inmunosupresión como desnutrición grave, IRC. * Tratamientos inmunosupresores: corticoterapia prolongada, quimioterapia. * Enfermedad de órganos linfoides. Leucemia, linfoma, sarcoidosis. * Edades extremas de la vida: ancianos y menores de seis meses. | * Errores en la lectura. * Defectos de la técnica. |

La baja sensibilidad de esta prueba en pacientes inmunodeprimidos y la subjetividad de su interpretación ha hecho que se desarrollen otras técnicas para diagnosticar la infección tuberculosa entre ellas destaca el QUANTIFERON.  
  
El QUANTIFERON se basa en un método de cuantificación de la respuesta inmune. La técnica consiste en detectar la liberación de interferón gamma secretado por leucocitos sensibilizados en presencia de antígenos específicos del mycobacterium tuberculoso (se denominan técnicas IGRA) (Pai M, 2008). Los antígenos utilizados son más específicos, están presentes en el complejo M tuberculosis pero ausentes en la vacuna y en la mayoría de las restantes micobacterias ambientales. La prueba se realiza incubando 1 ml de sangre periférica anticoagulada con heparina en cuatro pocillos con los antígenos y uno de control. Se ha de incubar antes de las 12 horas de la extracción. Se incuba durante 16-24 horas a una Tª 37 ºC, se detecta la concentración de interferón gamma en el plasma mediante ELISA (Domínguez J, 2008). Los resultados se calculan mediante un software.  
  
Las técnicas IGRA aportan una serie de ventajas:

* Se obtienen resultados en 24 horas.
* No aumentan los resultados en pruebas posteriores lo que si puede ocurrir con la prueba de la tuberculina (no efecto boosting).
* No hay sesgo en la interpretación.
* La vacunación previa con BCG no afecta a los resultados y tampoco infecciones por micobacterias atípicas.
* La sensibilidad es mayor que la prueba de la tuberculina en enfermedad tuberculosa, en pacientes inmunodeprimidos o malnutridos y en contactos recientes con pacientes baciliferos.

Su utilización está aprobada para las mismas indicaciones que la prueba de la tuberculina. Sin embargo las recomendaciones establecen la Prueba de la Tuberculina como técnica básica y el QUANTIFERON sería de primera elección en:

* Vacunación previa con BCG.
* En sospecha de infección por micobacterias atípicas.
* En aquellos pacientes en los que la PT resulta negativa y están inmunodeprimidos para excluir falsos negativos.

**¿Cómo se diagnostica la TB pulmonar?**

Para el diagnóstico de certeza de TB pulmonar es absolutamente necesaria la obtención de muestras adecuadas para realizar los cultivos que muestren el crecimiento de colonias de Mycobacterium tuberculosis. En los casos en donde no es posible obtener la confirmación bacteriológica y se mantiene una fuerte sospecha diagnóstica, la decisión de iniciar el tratamiento se basará en un conjunto de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.  
  
La evaluación de un paciente con sospecha de TB pulmonar incluye siempre una completa historia clínica, una detallada exploración física, una prueba de tuberculina (Mantoux), una radiografía de tórax y un adecuado estudio microbiológico.  
  
La historia clínica ha de incluir datos sobre exposición a la TB, la existencia de diagnóstico previo de infección o enfermedad TB y sus tratamientos. En el caso de que el paciente realizara algún tratamiento previo, es fundamental conocer que fármacos tomó y valorar la posibilidad de que realizara una monoterapia durante al menos 10-15 días (puede predecir la existencia de resistencias al tratamiento). También debe recogerse en la historia si existen factores predisponentes para enfermedad TB (VIH, tratamiento inmunosupresor...).  
  
Los síntomas respiratorios más frecuentes de la TB pulmonar son la tos prolongada de más de 1-2 semanas, el dolor torácico y la hemoptisis. Otros síntomas sistémicos habituales son la fiebre, la sudoración nocturna, astenia, anorexia y pérdida de peso.   
  
La exploración física es parte esencial en la evaluación de cualquier paciente pero no puede ser utilizado para confirmar ni excluir TB.  
Pruebas complementarias que pueden estar indicadas:

1. Prueba de tuberculina (Mantoux): permite determinar la existencia de infección TB incluso antes de la progresión a enfermedad.
2. En los últimos años se han incluido métodos moleculares como coadyuvante en el diagnóstico directo en pacientes con sospecha de enfermedad tuberculosa (Catherina, 2010). Las técnicas se basan en la amplificación de fragmentos de ADN de M Tuberculosis mediante PCR en las muestras clínicas (Boehme CC, 2010). Existen distintas técnicas con unos valores predictivos positivos y negativos que oscilan entre el 90-100%, valores que varían en función de la técnica y el tipo de muestra. Sin embargo estos estudios no deben sustituir nunca a la realización del cultivo de las micobacterias.
3. Radiología de tórax: en la tuberculosis pulmonar las alteraciones radiológicas más frecuentes se localizan en los segmentos posteriores y apicales de los lóbulos superiores o en los segmentos superiores de lóbulos inferiores, aunque hay que recordar que las lesiones tuberculosas pueden aparecer en cualquier lugar en el pulmón. La extensión y densidad de las lesiones son variables, desde un pequeño infiltrado pequeño a formas consolidativas, adenopatías hiliares, formas cavitadas, con diseminación broncógena, miliares o derrame pleural asociado. Los pacientes inmunocomprometidos pueden presentar hallazgos menos característicos, e incluso la radiografía puede ser normal.  
   La TB antigua generalmente presenta hallazgos radiológicos diferentes de la TB activa; nódulos pulmonares con o sin calcificación en áreas hiliares o lóbulos superiores, o lesiones fibróticas y pérdida de volumen en lóbulos superiores.   
   Las anomalías en las radiografías de tórax pueden ser sugestivas pero nunca son diagnósticas de Tuberculosis.
4. Microbiología: se han de obtener al menos tres esputos seriados de buena calidad (primer esputo de la mañana de tres días consecutivos) para baciloscopia (demostración de bacilos ácido alcohol resistentes -BAAR- en preparaciones teñidas mediante la técnica de Ziehl-Neelsen) y cultivo (BK) [B]. Deben recogerse en un sitio aislado y bien ventilado. Se deben enviar el mismo día de la recogida para su procesamiento.  
   Si no hay tos o ésta es improductiva:
   * Inducir esputo con nebulización de suero salino hipertónico (± 15 minutos).
   * Si resulta imposible la obtención ambulatoria de esputos será preciso remitir al paciente para valorar broncoscopia o aspirado gástrico para la obtención de muestras microbiológicas.

El antibiograma es la técnica de referencia para la detección in vitro de la resistencias a los fármacos de primera línea en las muestras aisladas. Este método tiene un inconveniente, precisa un periodo de incubación de 4-8 semanas. Por ello se están desarrollando métodos más rápidos basados en técnicas moleculares de detección de resistencias mediante la demostración de mutaciones en determinados genes. Si bien ya se conocen mutaciones relacionadas con R a distintos fármacos hay una proporción de aislados en las que estas no se detectan (Catherina, 2010). Por tanto su aplicación no excluye la realización del antibiograma ya que estas técnicas no detectan todas las resistencias y tampoco establecen la CMI.

**¿Cómo se diagnostica la TB extrapulmonar?**

Aproximadamente el 19% de los casos de TB son exclusivamente extrapulmonares. La sintomatología depende de la localización de la enfermedad. La TB extrapulmonar debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes enfermos con síntomas sistémicos que tengan factores de riesgo para TB.  
  
De nuevo historia clínica y exploración física son obligadas. Cuando se sospecha TB extrapulmonar es preciso realizar estudios microbiológicos y bioquímicos de distintos fluidos: orina, LCR, liquido pleural, líquido peritoneal o sinovial dependiendo de la sospecha clínica. En estos casos es importante incluir en el estudio de los distintos fluidos el análisis de la enzima adenosina desaminasa (ADA). Esta enzima aporta una elevada sensibilidad y especificidad. Además, en el caso de la TB pleural, la determinación de lisozima, sobre todo el cociente superior a 1.2 entre su valor en líquido y suero, aporta una gran sensibilidad y especificidad.  
En las formas extrapulmonares los métodos moleculares de PCR se han estudiado sobre todo en la TB pleural y TB meníngea con baciloscopia negativa, si bien la sensibilidad oscila entre un 50-70% la especificidad se aproxima al 90%. Aunque no tiene gran valor de exclusión, si confirmaría la enfermedad con un importante grado de certeza. No hay muchos estudios sobre la sensibilidad y especificidad en las localizaciones urinaria, peritoneal y pericárdica pero en los que hay son similares a la pleural y meníngea. En las formas ganglionar y ósea parece tener una mayor sensibilidad alrededor del 80% con una especificidad superior al 90%.  
  
Por último, en muchos casos será preciso someter al paciente a técnicas invasivas que permitan obtener muestras tisulares para proceder a estudio anatomopatológico y cultivo de micobacterias.

**Tratamiento de la infección tuberculosa latente (Quimioprofilaxis)**

En la siguiente tabla se exponen los criterios para determinar la quimioprofilaxis en pacientes con PT (+), por categoría y grupos de edad (CDC, 2003) [A].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 2** | | |
| **Categoría** | **Grupo de edad <35 años** | **Grupo de edad >35 años** |
| Con factores de riesgo\* | Tratar a todas las personas independientemente de la edad si PT ≥10 mm (ó ≥5 mm si contacto reciente de pacientes con TB, infección VIH, o evidencia Rx de TB antigua) | Tratar a todas las personas independientemente de la edad si PT ≥10 mm (ó ≥ 5 mm si contacto reciente de pacientes con TB, infección VIH, o evidencia Rx de TB antigua) |
| Sin factores de riesgo Grupo de alta incidencia \*\* | Tratar si PPD ≥10mm | No tratar |
| Sin factores de riesgo Grupo de baja incidencia | Tratar si PPD ≥15mm | No tratar |

\* Factores de riesgo incluyen infección VIH, contacto reciente con pacientes con TB pulmonar o laríngea, conversión reciente de PT, Radiología de tórax alterada. ADVP, pacientes que reciben tratamientos biológicos y otras situaciones médicas ya comentadas con anterioridad.   
\*\* Grupos con alta incidencia incluyen a personas inmigrantes de países de alta incidencia de TB, personas marginadas con bajos recursos y residentes de instituciones cerradas.  
Antes de iniciar un tratamiento de quimioprofilaxis se debe descartar la presencia de enfermedad activa mediante la historia clínica, exploración física y una radiografía de tórax. Si ésta no es normal, o bien si existen síntomas, a pesar de radiografía normal, se debe realizar BAAR y BK en esputo (x3).  
  
La pauta estándar se realiza con [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank) (H), se administra una dosis diaria (5mg/kg -max. 300mg día) o 2 veces/ semana (15 mg/kg, max 900 mg), en ayunas, durante 6-12 meses dependiendo de la edad, de la existencia o no de lesiones fibróticas residuales en la radiología de tórax, y de su situación respecto al VIH. En niños, contagios recientes y en pacientes con lesiones fibróticas antiguas en la radiografía de tórax se recomienda una pauta de 9 meses de duración. En pacientes VIH positivos se recomienda la pauta de 12 meses. Está contraindicada en:

* Historia de efectos secundarios importantes por H.
* Contacto con paciente con TB resistente a H.
* Hepatopatía crónica grave.
* Embarazo, salvo para: VIH(+), contacto con pacientes con TB pulmonar o laríngea bacilífera o conversión reciente para PT.

Los valores de GOT/GPT de hasta 3-5 veces su valor normal no contraindican la profilaxis con H pero obligan a realizar una monitorización analítica estrecha. Como pauta alternativa, cuando no es posible utilizar H, se puede usar RZ durante 2 meses. Esta pauta tiene mayor frecuencia de toxicidad hepática. A los pacientes que van a iniciar la quimioprofilaxis se les debe explicar los posibles efectos secundarios y se les debe facilitar un medio de comunicación rápida de los mismos (teléfono). Durante la quimioprofilaxis han de revisarse mensualmente y debe valorarse la aparición de signos y síntomas de toxicidad por fármacos, especialmente en los pacientes mayores de 35 años. Se recomienda realizar una bioquímica antes de su inicio y, en todos los pacientes, la monitorización de pruebas de función hepática una vez al mes en los dos primeros meses de tratamiento y desde entonces sólo en caso de síntomas sugestivos de toxicidad. El control analítico debe ser más frecuente en los siguientes pacientes:

* Pacientes con alteración de pruebas de función hepática a nivel basal.
* Todos los pacientes seropositivos VIH.
* Pacientes con etilismo importante o hepatopatía.
* Mujeres embarazadas o en los dos meses siguientes al parto que estén en tratamiento con H y/o R
* ADVP y pacientes con infección documentada por VHB o VHC.

La quimioprofilaxis se debe retirar si se produce una elevación mayor de 5 veces el valor normal de GOT o GPT, o si existe evidencia clínica de hepatitis. En pacientes en los que está contraindicada profilaxis con H, se realizará pauta alternativa con R. Sin embargo existen contraindicaciones para esta pauta:

* Efectos secundarios previos importantes por R.
* Hepatopatía crónica grave
* Embarazo salvo VIH (+), contacto con pacientes con TB pulmonar y laríngea bacilífera o conversión reciente para PT.
* Tratamiento anti-retroviral con inhibidores de la proteasa (salvo ritonavir).

No existen ensayos clínicos controlados sobre quimioprofilaxis en pacientes en contacto con TB multirresistente. En estos casos las pautas son empíricas y deben ser valorados por personal especializado.  
  
Los pacientes con evidencia radiológica de TB curada, con PT ³5 mm y que no han recibido tratamiento previo con pautas de reconocida eficacia para la TB: Lo aconsejable es utilizar la pauta de [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank) durante 9 - 12 meses. Sin embargo de existir la mínima sospecha de actividad de la enfermedad, antes de realizar una monoterapia con [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank), es prudente esperar a los resultados de los cultivos de esputo, o si no fue posible obtenerlos o no se considera oportuno esperar resultados, es preferible iniciar tratamiento con HRZ 2 meses y seguir con HR durante 2 meses más (total 4 meses). Si existe la posibilidad de resistencias al tratamiento, es prudente asociar un cuarto fármaco los dos primeros meses ([Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217" \t "_blank) o [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218)).  
  
Los pacientes con riesgo elevado de desarrollar TB a los que se les prescribió quimioprofilaxis y que interrumpen el tratamiento: La cumplimentación del tratamiento de la infección TB latente se basa en el número total de dosis administradas y no sólo en la duración de las pautas. Si la interrupción es esporádica o inferior a dos meses se debe reiniciar hasta que el paciente tome el número total de dosis programadas originalmente (por ejemplo 270 dosis en la pauta de 9 meses, etc). Por el contrario si la interrupción es superior a dos meses, se debe reevaluar al paciente para descartar actividad y reiniciar la quimioprofilaxis. 

**¿A quién se ha de estudiar en el control de contactos?**

En TB pulmonar se recomienda revisar a todos los contactos durante el periodo de tiempo que el paciente ha tenido síntomas respiratorios incluyendo tos (British Thoracic Society, 2000). Si no se conoce han de valorarse los contactos durante los tres meses que preceden al primer cultivo (+):

* Convivientes con el caso índice.
* Contactos muy cercanos: novios, visitas frecuentes al domicilio o contactos estrechos en el lugar de trabajo [B].
* Investigar el estilo de vida del paciente que permita identificar lugares equivalentes a la casa o el trabajo: cines, bares, aviones, ...
* Contactos casuales: sólo necesario el estudio si el caso índice tiene cultivo positivo y los contactos son pacientes de riesgo o el caso índice es altamente contagioso (contagio a >10 % de los convivientes). En este caso los estudios sugieren que una exposición es significativa cuando la convivencia en una misma habitación supera las 8h.

En los casos de TB extrapulmonar no se recomienda realizar de forma rutinaria control de contactos (SEPAR, 2002), salvo en aquellos convivientes que presenten alguna de las siguientes circunstancias [B]:

* El caso índice tiene clínica de infección reciente como eritema nodoso o meningitis.
* Si es VIH (+).
* Si es un niño.

**¿Cómo se trata la enfermedad tuberculosa?**

Antes de iniciar el tratamiento es fundamental conocer los fármacos que se han de utilizar dosis y las pautas de tratamiento más habituales (Horsburgh CR, 2000). Los fármacos se clasifican en dos grupos:

* Primera Línea y de elección para el tratamiento de casos nuevos. Son: [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank) (H), [Rifampicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=215" \t "_blank) (R), [Pirazinamida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=216" \t "_blank) (Z) y [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218) (S) con acción bactericida y [Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217" \t "_blank) (E) con acción bacteriostática.
* Las fluoroquinolonas han demostrado en distintos estudios su eficacia en el tratamiento de la Tuberculosis y aunque se perfilan como fármacos de primera línea sólo deben utilizarse en personas con intolerancia o resistencia a agentes de primera línea. La duración óptima de estos regímenes es incierta.
* Segunda línea: con menos actividad y más efectos secundarios por lo que se aconseja su uso por personal especializado (Protionamida, Kanamicina...)

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | | |
| **Fármaco** | **Diaria** | **2 veces por semana** | **3 veces por semana** |
| [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974) | 5 mg/ kg (max. 300 mg) | 15 mg/kg (max. 900 mg) | 15 mg/kg (max.900 mg) |
| [Rifampicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=215) | 10 mg/kg (max. 600 mg) | 10 mg/kg (max. 600 mg) | 10 mg/kg (max.600 mg) |
| [Pirazinamida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=216) | 30-35 mg/kg <50 kg: 1.5gr 51-74 kg: 2gr >75 kg:2.5gr | 2.5-3.5gr <50 kg: 2.5gr 51-74 kg: 3gr >75 kg: 3.5 gr | 2-3 gr <50 kg: 2gr 51-74 kg: 2.5gr >75 kg: 3 gr |
| [Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217) | 15 mg/kg | 50 mg/kg | 30 mg/kg |
| [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218) [Moxifloxacino](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=159) [Levofloxacino](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=355) | 0.75-1 gr 400-500 mg/dia | 0.75-1 gr | 0.75-1 gr |

El elemento decisivo en la elección de una pauta inicial de tres o cuatro fármacos es la resistencia (SEPAR, 2010). La asociación de un cuarto fármaco a una pauta inicial triple no aumenta la actividad bactericida y sólo estaría indicado en caso de sospecha de resistencia a alguno de los fármacos habituales o cuando la tasa de resistencia a INH en nuestra área sea superior al 4%. La elección del régimen terapéutico inicial ha de basarse por tanto en el conocimiento de la resistencia en nuestra zona y la identificación de aquellos grupos con riesgo de resistencia a INH.   
  
En España hay, aunque con diferencias por comunidades, una tasa de resistencias a INH <4 %, por eso de forma general se iniciaría tratamiento con una pauta triple. Sin embargo, la tasa de resistencia es muy distinta para diferentes países (ver gráficos) por lo que la actitud terapéutica puede ser distinta según la proveniencia del paciente.   
  
Los factores demográficos e históricos que deben hacer sospechar TB Resistente:

* Tratamiento previo para TB activa, sobre todo si el tratamiento no fue supervisado.
* Fallo de tratamiento tuberculostático o recidiva en un paciente con infección por VIH que fue tratado con un régimen intermitente
* Adquisición de TB en una región con alta tasa conocida de resistencia a fármacos
* Contacto con un paciente con TB resistente
* Fracaso de tratamiento empírico, sobre todo sobre todo si el tratamiento fue supervisado

En cuanto a la duración la pauta de 6 meses es actualmente considerada de primera elección González Martín, 2010) [A].

* Fase inicial: duración de dos meses con una combinación de 3 o 4 fármacos según la circunstancia RHZ con o sin E.
* Fase de continuación: pasados los dos meses se continua con RH hasta el sexto mes. La fase de continuación a 7 meses se ha de prolongar en las siguientes circunstancias: TB pulmonar cavitada, cultivo esputo positivo después de los dos meses de la fase inicial del tratamiento y cuando no se puede utilizar [Pirazinamida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=216" \t "_blank) [A].
* Fase inicial: durante 2 meses se administra RH y E o S.
* Fase de consolidación: se continua con RH hasta el noveno mes.

Las pautas intermitentes: Se fundamentan en que la dosis única de los fármacos consigue picos séricos elevados y que bastan pocas horas de contacto del bacilo con la mayoría de los fármacos antituberculosos para que su multiplicación se vea inhibida durante períodos que varían según el medicamento, entre tres y nueve días, lo cual posibilita alargar la frecuencia de administración. En los pacientes en los que es preciso la supervisión del tratamiento, las pautas intermitentes facilitan el control del mismo. El principal problema de estas pautas es que requieren una meticulosa supervisión para asegurar el cumplimiento ya que sino no se puede asegurar la curación sin riesgo de recidiva. Existen varios esquemas:

* Pauta intermitente de 9 meses: Primer mes RHE o S diario / 8 meses RH 2 veces por semana
* Pauta intermitente de 6 meses: existen varias pautas, unas con fase inicial de administración diaria y otras intermitentes desde el inicio ej: 2 HRZ / 4 H3 R3.
* Pautas alternativas utilizadas cuando no es posible utilizar simultáneamente H y R durante el tiempo previsto: Precisa valoración por personal especializado.

El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar consiste en el mismo régimen terapéutico y duración que la tuberculosis pulmonar con la excepción de la tuberculosis ósea y el SNC.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 3. Pautas de tratamiento en la TB extrapulmonar.** | | |
|  | **Fármacos antituberculosos** | **Fuerza de la recomendación** |
| Meningea | H12R12Z2 | BII |
| Miliar | H6R6Z2 | BII |
| Pleural | H6R6Z2 | BII |
| Pericardica | H6R6Z2 | AII |
| Ganglionar | H6R6Z2 | AI |
| Osteoarticular | H9R9Z2 | AI |

**¿Cómo se trata la TB en situaciones especiales?**

Niños: su tratamiento es igual que en el adulto ajustando la dosis al peso. La pauta de 6 meses es la de elección. Se debe excluir la [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218) y no es aconsejable el [Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217" \t "_blank).  
  
En el recién nacido de madres con TB pulmonar activa aunque la tuberculosis congénita es rara no lo es la transmisión perinatal, por lo que se debería administrar [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank) durante 3 meses y después proceder como en la quimioprofilaxis primaria (si la PT es negativa y la radiología de tórax normal, suspender la [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank)).  
  
Embarazo y lactancia: La pauta más utilizada ha sido la de 9 meses con RHE, sin embargo no parece existir inconveniente en utilizar la pauta de 6 meses RHZ puesto que no se ha descrito teratogenicidad de[Pirazinamida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=216) a las dosis utilizadas habitualmente. La [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218) es el único fármaco que no se debe utilizar durante el embarazo.  
  
Los fármacos antituberculosos se eliminan por la leche materna pero a concentraciones tan bajas que no perjudican al lactante.  
Hepatopatía: Los pacientes con hepatopatía previa se pueden tratar con la pauta estándar de 6 meses aunque la posible toxicidad hepática es mayor lo que obliga a un seguimiento estricto: semanal las 2 primeras semanas y bisemanal los dos meses siguientes.  
Nefropatía: [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank) y [Rifampicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=215" \t "_blank) se utilizan a las dosis habituales. En pacientes con insuficiencia renal severa se ha de reducir la dosis de [Pirazinamida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=216" \t "_blank). El [Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217" \t "_blank) se elimina por vía renal y lógicamente sería preferible evitar su utilización. En caso de precisar un 4º fármaco es preferible utilizar [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218), con dosis ajustadas al grado de alteración de la función renal. 

**¿Qué control de la enfermedad hay que hacer durante el tratamiento?**

1. Antes de iniciar el tratamiento:
   * Historia clínica insistiendo en: procesos asociados, medicaciones concomitantes y situación respecto a la tuberculosis (caso inicial sin tratamiento, quimioprofilaxis previa, recaída)
   * Confirmar el diagnóstico con cultivo positivo, si es posible y dependiendo de la localización, con el método más pausible [C].
   * Analítica basal con pruebas de función hepática, renal, hemograma completo y screening para VIH.
   * Ajustar la dosis al peso del paciente.
   * Explorar agudeza visual si se va a utilizar [Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217" \t "_blank) y audiometría si se utiliza [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218).
   * Educación sanitaria motivando a los pacientes para que sigan correctamente el tratamiento, e informándoles sobre los posibles efectos secundarios y la necesidad de que los comuniquen inmediatamente.
   * Aislamiento [B]. La carga bacilar disminuye significativamente a las tres semanas del inicio del tratamiento. Aunque en este periodo el aislamiento sea eficaz, tan efectivas como el aislamiento estricto son unas normas básicas de higiene durante las tres primeras semanas del tratamiento: taparse la boca al toser o estornudar, usar pañuelos desechables y ventilar bien las habitaciones.
   * Deben ser remitidos al hospital para valorar hospitalización:
     + formas graves de la enfermedad
     + asociación de enfermedades crónicas, inmunosupresión
     + VIH (+)
     + pacientes que requieran exploraciones complementarias complejas
     + pacientes que presentan riesgo alto de incumplimiento del tratamiento de forma ambulatoria (vagabundos, ADVP, etilismo crónico), cuando no es posible, o mientras se tramita, un tratamiento supervisado (TDO)
   * Comunicar el caso, puesto que se trata de una enfermedad de declaración obligatoria.
2. Durante el tratamiento. Los controles periódicos son obligados y sus objetivos son (British Thoracic Society, 1998):
   * Evitar errores en la medicación y comprobar adherencia: se recomienda utilizar preparados que combinan fármacos cuando sea posible: Rifater® (RHZ) y Rifinah® (RH) que favorecen el cumplimiento del tratamiento, disminuyendo la posibilidad de monoterapia y evitando la aparición de resistencias.
   * Comprobar la eficacia del tratamiento: la valoración ha de ser:
     + Clínica. La persistencia de la clínica obliga a replantear el diagnóstico si no estaba confirmado, valorar incumplimiento de tratamiento y valorar efectos secundarios del tratamiento (ej: fiebre por fármacos)
     + Radiología: es suficiente con realizar una radiografía en el 1º o 2º mes de tratamiento y al finalizarlo, para evidenciar las lesiones residuales.
     + Controles de esputo: los cultivos deben negativizarse entre los 2-3 meses, por lo que es en este momento cuando se deben recoger muestras de esputo. En caso de sospecha de incumplimiento o retratamientos se deben extremar los controles microbiológicos [C].
     + Otras, dependiendo del foco inicial.
   * Detectar precozmente iatrogenia: El médico que controle el tratamiento antituberculoso de un paciente debe disponer de la posibilidad de realizar una valoración clínica y analítica de forma inmediata ante cualquier síntoma.
3. Después del tratamiento no son necesarios controles excepto en pacientes en los que se sospeche incumplimiento, inmunodeprimidos, silicóticos y cuando se precisaron pautas alternativas de tratamiento por intolerancia o resistencia (retratamientos). En estos casos deben realizarse baciloscopia y cultivo a los 6,12 y hasta 18 y 24 meses tras suprimir el tratamiento.

La recaída es la aparición de dos cultivos positivos en dos exámenes separados, en cualquier momento después del alta (Vidal R, 1996). Un paciente con tratamiento correcto previo y recaída debe ser valorado por personal experto. El fracaso terapéutico puede considerarse en dos circunstancias:

* Persistencia de cultivos positivos desde el 1º al 4º mes de tratamiento
* Dos cultivos positivos en dos meses consecutivos, después de un periodo de negativización de al menos dos meses.

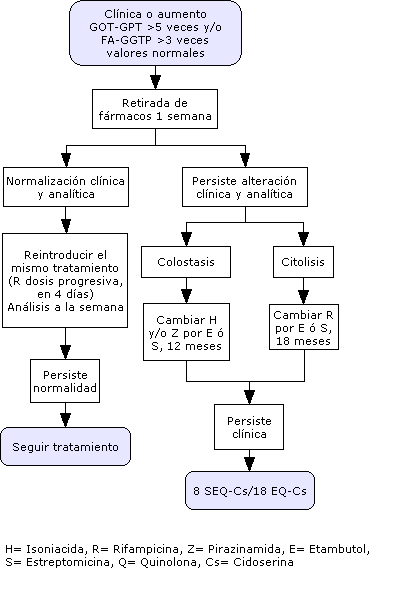
**¿Cuáles son los efectos tóxicos del tratamiento y su manejo?**

En la siguiente tabla se exponen los efectos adversos de los fármacos antituberculosos de primera línea

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 4. Efectos adversos.** | |
| **Fármacos** | **Efectos adversos** |
| [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974) | Hepatitis, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, fiebre, vértigo, convulsiones, psicosis, ataxia, neuritis óptica, agranulocitosis, ginecomastia... |
| [Rifampicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=215) | Hepatitis, reacción de hipersensibilidad, intolerancia digestiva, fiebre, trombopenia, interacción medicamentosa, nefritis intersticial, síndrome gripal... |
| [Pirazinamida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=216) | Hepatitis, hiperuricemia, fotosensibilidad, vómitos, artralgias, hipersensibilidad cutánea |
| [Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217) | Neuritis retrobulbar, artralgias, hiperuricemia, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, trombopenia. |
| [Estreptomicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=218) | Toxicidad auditiva, vestibular y renal |

Los efectos adversos pueden ser diversos como se expuso anteriormente aunque el más temido es la hepatotoxicidad por su potencial morbi-mortalidad (García-Rodríguez JF, 2003)

1. Rash-prurito cutáneo: se presenta en los primeros días. Suele ser transitorio (efecto de la primera dosis) o ceder con antihistamínicos sin necesidad de modificar la pauta. En raras ocasiones son severas y obligan a suspender los fármacos y reintroducirlos uno a uno con intervalos de 1-3 días.
2. Intolerancia digestiva: su presencia obliga a descartar hepatitis tóxica. La intolerancia digestiva puede corregirse con tratamiento sintomático (antieméticos, inhibidores de la secreción gástrica ácida), dando la medicación dos horas después de la comida o fraccionando las tomas en dos veces.
3. Artralgias: generalmente responden a analgésicos habituales.
4. Fiebre por fármacos: debe sospecharse si persiste hipertermia tras 1 semana de tratamiento correcto y después de descartar de forma razonable otras causas. Se confirma con la desaparición de la fiebre a las 72-96 h de suspender el fármaco y si reaparece al reintroducirlo.
5. Polineuropatía: es dosis dependiente para la [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank). No es recomendable sobrepasar la dosis de 300 mg/día. Se previene con 10 mg de piridoxina en aquellos pacientes con riesgo de desarrollarla (diabetes, IRC, desnutrición, etilismo crónico..).
6. Insuficiencia Renal: si se utilizan [Aminoglucósidos](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=103" \t "_blank) es preciso vigilar la función renal periódicamente, por otro lado si existen alteraciones auditivas, tinnitus, cefalea o vértigo debe suspenderse el tratamiento.
7. Neuritis óptica: es un efecto tóxico dependiente de la dosis para [Etambutol](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=217" \t "_blank) lo que obliga a ajustar correctamente la dosis y controles oftalmológicos si el tratamiento se prolonga más de 2 meses. En caso de disminución de agudeza visual y alteraciones en la percepción de los colores se suspenderá el fármaco.
8. Hiperuricemia y gota: la hiperuricemia es frecuente con el uso de [Pirazinamida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=216" \t "_blank). Si no existe historia previa de gota no suele desencadenar crisis por lo que no precisa tratamiento. En caso de una crisis gotosa el tratamiento es el convencional.
9. Convulsiones: los casos secundarios a [Isoniazida](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=974" \t "_blank) se tratan con dosis altas de piridoxina y diazepam.
10. Ginecomastia: si no ocasiona dolor su presencia no debe llevar a modificar la pauta.
11. Anemia hemolítica y trombopenia: producida sobre todo por [Rifampicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=215" \t "_blank) obliga a suspender el fármaco.
12. Síndrome Gripal: puede aparecer con pautas intermitentes con [Rifampicina](http://www.fisterra.com/fisterrae/ficha.asp?cid=215" \t "_blank). Mejora pasando a la administración diaria.
13. Fotosensibilidad: se deben evitar exposiciones excesivas al sol y utilizar cremas con factor de protección elevado.
14. Hepatotoxicidad: a valorar según el siguiente esquema

****

**Utilidad de la vacuna; Situación actual**

La vacuna BCG es una vacuna viva, no patógena cuyo uso como estrategia de prevención está reservada para personas seleccionadas que reúnen criterios específicos. Antes de tomar decisiones debería de consultarse a personal especializado. Puede indicarse en:

* Niños con PPD(-) en los siguientes circunstancias:
  + Exposición crónica en el ámbito familiar a pacientes bacilíferos no tratadas o con tratamiento que fue ineficaz para negativizar dos de sus esputos.
  + Neonatos de grupos en los que se demuestra un índice excesivo de infecciones nuevas y en los que las medidas profilácticas habituales no se pueden garantizar o fracasaron, es decir hijos de padres alcohólicos, ADVP, personas sin lugar de residencia fija o no colaboradores.
  + Exposición continua a pacientes con TB resistente a H y R.
  + No recomendada la vacunación BCG para niños VIH(+).
* Trabajadores de instituciones sanitarias PPD(-) en contacto frecuente con enfermos o con sus muestras biológicas.

Está contraindicada en:

* Niños y adultos VIH(+) o con otras patologías inmunosupresoras.
* Embarazo.

<http://www.fisterra.com/guias2/tuberculosis.asp>