

Capítulo 12

TUBERCULOSIS E INFECCIÓN VIH

José María Kindelán Jaquotot, Elisa Vidal Verdú y Clara Natera Kindelán

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

Tuberculosis

Un tercio de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis* y se producen unos 3 millones de muertes anuales por esta enfermedad. Aunque la tuberculosis (TB) es una pandemia, su distribución mundial es muy desigual, siendo los países más pobres o en vías de desarrollo los más afectados. España, a pesar de encontrarse entre los países desarrollados, presenta una tasa de incidencia anual de TB muy elevada: 38,5/100.000 habitantes/año, según datos del Proyecto Multicéntrico de Investigación de Tuberculosis (PMIT) (1).

Infección por el VIH

Desde otro punto de vista, España también es el país de la Unión Europea con mayor número de casos de SIDA, con una incidencia de nuevos casos de 5,8/100.000 habitantes en el año 2001, siendo la adicción de drogas por vía parenteral (ADVP) la práctica de riesgo más frecuente (52%) (2).

Tuberculosis e infección por el VIH

Como cabría esperar, en nuestra región la coinfección por *M. tuberculosis* y el VIH es también elevada. La tasa de co-enfermedad TB-SIDA oscila entre el 3,4 y el 7,6 por 100.000 habitantes; dato muy significativo si se compara con igual índice en países colindantes como Francia (tasa de 1,1/100.000). La TB es la enfermedad oportunista más frecuentemente diagnosticada en pacientes con infección por el VIH: en el 2001, el 31% de los diagnósticos de SIDA en adultos debutaron con tuberculosis (2). Se estima que más de la mitad de los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio desarrollarán tuberculosis en el transcurso del tiempo. El riesgo de muerte de los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis es dos veces superior al de los infectados por el VIH sin tuberculosis.

El porcentaje de pacientes de Andalucía con TB que se encuentran coinfectados por el VIH es mayor (27%) que en el resto de las comunidades (media nacional de 17,7%) (1).

En los últimos años, especialmente en EE.UU., se han referido brotes de TB multi-resistente entre pacientes con infección por el VIH, observándose siempre una altísima

mortalidad. Más recientemente, estos mismos brotes también han podido comprobarse en nuestro país y en nuestra comunidad, con índices similares de mortalidad (3).

La TB es una enfermedad infecto-contagiosa, transmisible por vía aérea de personas con TB pulmonar a otras personas de su entorno próximo. Es importante recordar que se trata de una enfermedad oportunista prevenible y curable. Ello va a depender en gran medida de la correcta actuación médica y de la adecuada cumplimentación del tratamiento por parte del enfermo. Estas serán además las herramientas adecuadas para evitar las multirresistencias y los brotes nosocomiales.

Todos los trabajadores sanitarios, voluntariado, ONGs, etc. y especialmente las autoridades sanitarias deben ser especialmente sensibles para arbitrar programas de seguimiento, vigilancia e intervención adecuados que mejoren el problema de salud pública que supone la TB.

ETIOLOGÍA

A diferencia de lo que ocurre en EE.UU., el agente etiológico de la TB en nuestro país es *M. tuberculosis*, siendo muy infrecuentes el resto de las micobacteriosis (*Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, entre otras).

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Clínica (4,5)

La clínica de la TB en general suele ser poco específica, más aún en pacientes con infección por el VIH, en los cuales son más frecuentes las formas de presentación atípicas.

La forma clínica predominante en los pacientes con cifras más altas de linfocitos CD4+ es la pulmonar clásica, presentando fiebre, sudoración nocturna, tos productiva, pérdida de peso y radiología de tórax patológica con infiltrado-cavitación. Mientras que en los pacientes con infección por el VIH avanzada y cifras menores de linfocitos CD4+ son más frecuentes las localizaciones extrapulmonares (digestiva, poliadenopatías, etc.), las pulmonares con patrones radiológicos atípicos (miliar, adenopatías hiliares, etc.) y la negatividad de la tuberculina.

Las formas clínicas más usuales son:

- Tuberculosis pulmonar: localización exclusiva pulmonar.
- Tuberculosis extrapulmonar: localización exclusiva extrapulmonar (meníngea, genitourinaria, ganglionar, etc.)
- Tuberculosis diseminada: localización de dos órganos diferentes (incluya o no a pulmón), y las formas miliares o con hemocultivos positivos.

Procedimientos diagnósticos (6)

- Test tuberculínico (TT) según técnica de Mantoux. Tiene escaso valor como ayuda diagnóstica dado que resulta falsamente negativo en el 75% de los pacientes infectados por el VIH con TB demostrada.

- Radiología de tórax: la diversidad de hallazgos patológicos va a depender del grado de inmunodepresión del paciente. Con cifras de linfocitos CD4+ >200 cel/μL los hallazgos radiológicos son parecidos a los referidos para pacientes no inmunodeprimidos (infiltrado-cavitación de predominio en vértices, derrame pleural, etc.), mientras que con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/μL se observan sobre todo adenopatías hiliares bilaterales, patrón miliar o, incluso, radiología normal.
- Los estudios microbiológicos tienen, lógicamente, especial importancia (6) (A-II). Es obligado el estudio seriado de esputo, investigando la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (Ziehl-Neelsen), y proceder siempre al cultivo sistemático en medios para micobacterias (Löwenstein, Middlebrook, etc.) para su identificación posterior. Actualmente se considera obligada la realización de antibiograma y estudiar al menos la sensibilidad a los tuberculostáticos de primera línea.
- La ecografía abdominal tiene especial interés para el diagnóstico de formas extrapulmonares y/o diseminadas, al poderse comprobar la presencia de adenopatías abdominales significativas (B-III).

Situaciones de Sospecha y Procedimientos

1. *Tuberculosis Pulmonar*

- Situaciones de sospecha:

- Tos de más de 14 días sin causa evidente que la justifique.
- Cuadro compatible con infección respiratoria de más de 7 días, sin respuesta a tratamiento empírico.
- Radiología de tórax patológica, aún sin signos sugerentes de TB.
- Hemoptisis, aún en presencia de radiología de tórax normal.

- Procedimientos:

- Aislamiento respiratorio ante sospecha fundada (6) (A-II).
- Rápida recogida de baciloscopias seriadas de esputo, con cultivo de Löwenstein, identificación y antibiograma con fármacos de primera línea (6) (A-II).
- Bacteriología de esputo y antibiograma, con investigación simultánea de *Pneumocystis carinii*, para descartar otras posibles infecciones respiratorias concomitantes.
- Radiología de tórax: postero-anterior y lateral.
- Si persiste la sospecha y no se ha llegado al diagnóstico se realizará una fibrobroncoscopia con broncoaspirado para baciloscopia, bacteriología e investigación de *P. carinii*, hongos, etc. Posteriormente se realizarán nuevas baciloscopias seriadas.

2. *Tuberculosis Extrapulmonar y/o Diseminada.*

- Situaciones de Sospecha:

- Fiebre de origen desconocido (FOD). La TB es la primera causa de FOD en pacientes infectados por el VIH de nuestro entorno (7).
- Síndrome adenopático periférico significativo.

- Fiebre y adenopatías periféricas.
- Fiebre y colestasis disociada.
- Síntomas focales representativos: síndrome meníngeo, hematuria, etc.
- Dolor abdominal inespecífico, especialmente si se observan adenopatías abdominales significativas por ecografía.
- Procedimientos:
 - Remitir a Microbiología todas las muestras de que se puedan disponer para estudio de micobacterias: esputo, orina, biopsias ganglionares, PAAF, médula ósea, biopsia hepática, LCR, punciones nodulares, etc. Ante cuadros atípicos siempre hay que incluir en el diagnóstico diferencial a la TB (úlceras esofágicas, abscesos subcutáneos, lesiones orales, ...).
 - Realización sistemática de ecografía abdominal.
 - Siempre que se detecten adenopatías periféricas se realizará PAAF y/o biopsia ganglionar con estudio anatomopatológico convencional más tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo sistemático en medios de Löwenstein.
 - En determinados casos (por ejemplo: FOD y adenopatías exclusivamente abdominales), después de haber descartado razonablemente otras causas posibles de FOD, se puede instaurar empíricamente tratamiento específico y observar la respuesta, teniendo en cuenta que ésta a veces es tardía.

TRATAMIENTO

Independientemente del tratamiento farmacológico, deben establecerse unas recomendaciones generales, cuya cumplimentación es relevante.

Recomendaciones generales

1. Aislamiento respiratorio en todo paciente con TB de localización pulmonar (6) (A-II).

Este consistirá en:

- Habitación individual. El enfermo deberá permanecer durante todo el tiempo en su habitación. Las visitas se restringirán a las exclusivamente necesarias.
- Aireación adecuada. En principio las habitaciones deberían tener presión negativa con respecto al pasillo y eliminación del aire al exterior del edificio, consiguiéndose un mínimo de 6 recambios de aire por hora en la habitación. En cualquier otra circunstancia sería recomendable una ventilación exterior de al menos 30 minutos diarios con aire renovable y no recirculable.
- Uso de mascarilla. Deberán filtrar partículas de 1 micra con una eficacia del 95% a flujos superiores a 50 l/min. Deberán ponérsela todas las personas que entren en la habitación. El enfermo deberá usar mascarilla quirúrgica siempre que salga de la habitación.

Este aislamiento se mantendrá:

- De 15 a 21 días desde el inicio del tratamiento, si éste es la primera vez que se instaura e incluye a la rifampicina como parte de la terapia.

- En el resto de las circunstancias, el paciente deberá permanecer en aislamiento hasta que presente 3 baciloscopias seriadas de esputo negativas, que se solicitarán semanalmente.

2. Se recomienda el Tratamiento Directamente Observado en todos los pacientes (TDO) (A-II) (8,9). Especialmente indicado si existen sospechas de baja adherencia: ADVP, antecedentes de mala cumplimentación de otros tratamientos, enfermos psiquiátricos, presos, internos de instituciones cerradas y hospitales. En nuestra comunidad los TDO deberán apoyarse en los Equipos Básicos de Asistencia Primaria, Centros de Drogodependencias y voluntariado de ONGs, con los que deberá existir una adecuada coordinación. Si se establecen conjuntamente programas de TDO, se podrán instaurar regímenes de tratamiento intermitentes (2 ó 3 veces por semana) o simultáneos con programas de metadona.

3. El seguimiento de los pacientes en tratamiento requerirá visitas mensuales hasta completar la pauta establecida. En cada visita se evaluará la adherencia, la respuesta clínica (ocasionalmente ocurre una respuesta paradójica inicial especialmente en aquellos pacientes que realizan simultáneamente TAR), respuesta microbiológica (negativización de baciloscopias y cultivos en caso de TB pulmonar o genitourinaria), interacciones farmacológicas (metadona) y efectos secundarios clínicos o biológicos (incremento de AST, ALT, bilirrubina, creatinina, uricemia, etc.). Es recomendable que en cada Unidad se arbitren las medidas administrativas oportunas que sirvan de alerta en caso de que un paciente con TB falte a una revisión clínica, y pueda realizarse una búsqueda activa.

4. Declaración con prontitud de cada caso de TB (6) (A-III). Con objeto de conocer si en la comunidad hay más casos no tratados e implementar las medidas profilácticas oportunas.

Pautas farmacológicas recomendadas (6, 10-12)

1. *¿Cuántos fármacos?* Asociar al menos 3 fármacos (A-III). En nuestra región en principio no parece necesario añadir un cuarto fármaco (etambutol) (D-III).

2. *¿Qué fármacos?*

- Incluir en la pauta siempre que sea posible isoniacida y rifampicina, además de pirazinamida.
- La rifampicina (RIF) es un potente inductor del citocromo P450. Puede alterar los niveles plasmáticos de otras drogas de frecuente uso: baja los niveles de metadona de forma muy significativa, y los de dapsona, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, anticoagulantes, corticoides, sulfonilureas, diazepam, beta-bloqueantes, anticonceptivos y otros. En relación con los fármacos antirretrovirales, RIF no interfiere con los análogos de nucleósidos (zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, zalcitabina) y nucleótidos (tenofovir) de la transcriptasa inversa, pero sí que puede interferir de forma significativa con determinados inhibidores de la proteasa (nelfinavir, indinavir, amprenavir,...) y no análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa. Otra rifamicina, la rifabutina (RFB) (Ansatin®) tiene un efecto menos potente sobre el citocromo P450 y por lo tanto se asume que presenta

menos interacciones farmacológicas. Como norma general se recomienda su uso en caso de no poder indicar RIF (tabla 1).

- Prescribir presentaciones farmacológicas que asocien varios tuberculostáticos, por ejemplo Rifater® (isoniacida, rifampicina y pirazinamida), Rifinah® o Rimactazid® (isoniacida y rifampicina).

3. *¿Durante cuánto tiempo?* La duración habitual deberá ser de 9 meses, o al menos 6 meses tras la negativización de los cultivos (10). Podría asumirse una duración acortada de 6 meses en casos de linfocitos CD4+ elevados. Una duración mayor de 12 meses no aporta ventajas consistentes.

4. *¿En qué régimen?* En casos en que se plantee TDO éste podrá desarrollarse cómodamente siguiendo la pauta:

A. Fase de inducción: 2 primeros meses.

- Rifater® diariamente según peso del enfermo.
- Plan: de día 0 al 15: TDO en régimen de ingreso hospitalario. Al alta notificación al Centro de Salud de Atención Primaria y/o Coordinador de Tuberculosis. Revisión el día 30 y 60 de TDO.

B. Fase de mantenimiento: 4 meses.

- Rifampicina (15 mg/kg/2 veces por semana, máximo: 600 mg/día) más isoniacida (15 mg/kg/2 veces por semana), lo que para un peso de 60 kg corresponde a 2 comprimidos de Rifinah® 300 + 4 comprimidos de Cemidon 150®, ambos juntos, sólo 2 veces por semana, en toma directamente observada.

5. *¿Cuándo comenzar con tratamiento antirretroviral?*

• Pacientes no tratados previamente de la infección por el VIH. Suele ser la situación más habitual. Como una consideración general se aconsejaría priorizar inicialmente el tratamiento de la TB y posponer dentro de lo posible el tratamiento antirretroviral (TAR). En este sentido, no existen estudios que avalen ninguna propuesta concreta. Una actitud razonable podría ser:

- Pacientes con más de 500 linfocitos CD4+ cel/ μ L: realizar tratamiento TB completo y posponer el inicio de TAR, vigilando periódicamente linfocitos CD4+ y carga viral del VIH.
- Pacientes con linfocitos CD4+ entre 200 y 500 cel/ μ L: iniciar sólo TB. A los 2 meses, coincidiendo con el cambio y simplificación de la pauta de tratamiento TB, iniciar TAR.
- Pacientes con linfocitos CD4+ menores de 200 cel/ μ L: iniciar tratamiento TB y TAR simultáneamente desde el principio. En este caso, iniciar el TAR cuando el tratamiento antituberculoso ya lleve establecido al menos 15 días, para evitar la reacción paradójica.
- Síndrome de reconstitución inmune (5). La implantación simultánea de TAR y tratamiento antituberculoso puede desencadenar una reacción paradójica con empeoramiento clínico en más de la tercera parte de los enfermos, caracterizado por fie-

bre, mayor extensión radiológica de las lesiones pulmonares y crecimiento de las adenopatías periféricas o mediastínicas. El cuadro suele autolimitarse en 10-40 días, aunque en ocasiones precisa el tratamiento con corticosteroides. Para evitar esta respuesta paradójica, se recomienda posponer entre 4 y 8 semanas el inicio del TAR.

- Pacientes con TB que ya estaban con TAR: Se aconsejaría continuar con él (siempre que fuese eficaz) y buscar en lo posible pautas que incluyan rifamicinas, dejando las otras pautas para situaciones excepcionales.
- ¿Qué TAR es compatible?
 - Como anteriormente se comentaba, las interacciones de las rifamicinas y los anti-retrovirales son amplias y no lo suficientemente estudiadas. Estas interacciones pueden ser unidireccionales (pe., RIF disminuye un 35% los niveles de ritonavir y ritonavir no influye sobre los niveles de RIF), bidireccionales droga a droga (pe: RFB disminuye un 34% los niveles de indinavir e indinavir aumenta un 173% los niveles de RFB); o bien, interacciones complejas de rifamicinas con las distintas asociaciones de antirretrovirales (pe, aunque RIF disminuye hasta en un 80% los niveles plasmáticos de saquinavir-HGC, no parece influir de forma significativa sobre dichos niveles si se asocia saquinavir (1000 mg/12 h) con ritonavir (100 mg/12h). Por último, existen pocos trabajos con puntos finales clínicos que avalen que estos hallazgos farmacocinéticos tienen trascendencia clínica y que las asociaciones y cambios de dosis recomendadas de antirretrovirales son los adecuados.
- En general se acepta que (12):
 - Rifampicina puede administrarse conjuntamente con efavirenz, ritonavir o saquinavir/ritonavir.
 - Rifabutina, en su caso, se puede administrar con saquinavir/ritonavir o efavirenz (aumentar la dosis de RFB a 450 mg/día).
 - También hay que tener en cuenta que recientemente se han comercializado al menos otros dos nuevos antirretrovirales que por sus características farmacocinéticas tienen interés en el TAR de pacientes que tomen concomitantemente RIF. Son abacavir, un nuevo nucleósido, y tenofovir, el primer nucleótido. Sin embargo, aún no hay estudios clínicos que apoyen directamente su recomendación como primera opción de TAR en pacientes con TB.
- De acuerdo con la situación clínica y el TAR, las pautas de tratamiento con ajuste de dosis serán las expuestas en la tabla 1.

Tuberculosis no iniciales

1. *Fracaso terapéutico*: situación definida como la del paciente en el que a pesar de realizar correctamente el tratamiento, se observa:

- Presencia de 2 cultivos positivos al 4º mes de tratamiento.
- Aparición de 2 cultivos consecutivos positivos tras disponer de 2 cultivos consecutivos anteriores negativos.

Presupone la aparición de resistencia. Se deberá retirar toda la medicación y evaluar la necesidad de remitir al enfermo a un centro de referencia.

2. *Recidiva*: situación definida como el paciente que realizó en su totalidad tratamiento correcto para TB y vuelve a ser diagnosticado de TB (al menos 2 cultivos positivos). La indicación es tratar de nuevo con igual pauta.

3. *Abandono*: Interrupción de todo el tratamiento por un periodo superior a 1 mes. La actitud deberá ser:

- Si el paciente tiene baciloscopias o cultivos positivos: solicitar antibiograma y reiniciar igual pauta.
- Si el paciente tiene microbiología negativa: completar la pauta ya iniciada.

Tratamiento en circunstancias especiales

En la práctica clínica no es infrecuente que por distintos motivos (interacciones, intolerancias o por resistencias) no pueda utilizarse uno de los tres fármacos antituberculosos planteados en primera línea: rifampicina, isoniacida y pirazinamida. En estos casos puede replantearse la pauta de tratamiento específico según el esquema de la tabla 2 (5,10).

PROFILAXIS

Indicaciones establecidas para la realización del Test Tuberculínico (TT)

En pacientes infectados por el VIH son (13):

- Tan pronto como sea posible después del diagnóstico de infección VIH (primera visita).
- Inmediatamente tras una exposición a un paciente con TB pulmonar.
- Periódicamente (anual) en pacientes con TT previo negativo.

Indicaciones aceptadas de profilaxis antituberculosa

En pacientes infectados por el VIH son:

- Pacientes con TT superior a 5 mm de induración.
- Pacientes que han tenido un contacto reciente con un paciente con TB pulmonar.
- Pacientes con historia anterior de TB curada pero parcial o inadecuadamente tratada.
- Considerar en pacientes con TT negativo pero con alta exposición habitual.
- No existe una recomendación general de profilaxis en pacientes anérgicos (test cutáneos y TT negativos)

Pautas de profilaxis

Las pautas recomendadas (14-18) se resumen en la tabla 2.

El patrón de profilaxis continúa siendo el régimen de isoniacida durante 9 meses (AII).

La pauta de dos meses de rifampicina más pirazinamida (BI) (16) tiene una buena eficacia pero una toxicidad que hay que sopesar adecuadamente (18). La pauta de tres meses de rifampicina más isoniacida está menos evaluada (BII) pero sería una opción válida en pacientes que aún no han iniciado TAR por su reducido número de comprimidos. Otras pautas posibles serían rifampicina sola durante cuatro meses o rifabutina más pirazinamida durante 2 meses (CIII).

En caso de indicar cualquier pauta que incluya rifampicina a un paciente en tratamiento simultáneo con metadona se deberá aumentar la dosis de metadona progresivamente en un 20%-50%, a partir del 3º ó 4º día del inicio.

Se recomienda estimular la adherencia y cumplimentación del tratamiento de la infección tuberculosa, para lo cual sería recomendable efectuar visitas mensuales, al menos al inicio de la quimioprofilaxis.

OTRAS MICOBACTERIOSIS

Mycobacterium avium complex (MAC)

Por su baja incidencia en nuestro país, no está indicada la profilaxis primaria. El tratamiento de la enfermedad por MAC consistirá en la asociación de un macrólido (claritromicina o azitromicina) y etambutol, sin existir consenso sobre la necesidad de un tercer fármaco (rifabutina). Se aconseja quimioprofilaxis secundaria de por vida con un macrólido y etambutol en los casos de enfermedad por MAC (AII) (10,19). Quizás pudiera suspenderse (CIII) tras 12 meses de tratamiento y linfocitos CD4+ mantenidos superiores a 100 cel/ μ L.

Tabla 1. Pautas de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH (10-12,14)

TRATAMIENTO DE LA TB	TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH
2 RHZ / 4 RH	Sin indicación actual de TAR y CD4+ > 350/ml en el momento de diagnóstico de la TB (B-III)
2 RHZ / 7 RH	Sin indicación inicial de TAR y CD4+ < 350/ml en el momento del diagnóstico de la TB (B-III)
2 RHZ / 7 RH	2 AN + EFV (800mg/24h) (A-III) 2 AN + SQV-CGD/RTV (1000/100/12h) (A-III) 2 AN + RTV (600 mg/12h) (A-III) 1 AN + TDF + EFV (800 mg/24 h) (B-III) 3 AN (incluido ABC) (C-III)
2 RfbHZ / 7 RfbH Rfb: 150 mg/día	2 AN + NFV (1000mg/8h) (B-III) 2 AN + IDV (1200mg/8h) (B-III)
2 RfbHZ / 7 RfbH Rfb: 150 mg 2- 3 veces por semana	2 AN + RTV (+/- otro IP) (C-III)
2 RfbHZ / 7 RfbH Rfb: 450 mg/día	2 AN + EFV (600 mg/24h) (C-III)
2 HSZE / 7 HSZ 2 EHZ / 16 EH	Cualquier TAR (C-III)

R: rifampicina; Rfb: rifabutin; H: isoniacida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; EFV: efavirenz; RTV: ritonavir; SQV-CGD: saquinavir, cápsulas de gelatina dura; IDV: indinavir; NEL: nelfinavir; TDF: tenofovir; ABC: abacavir. Los meses de duración quedan indicados por el número anterior a las abreviaturas.

Tabla 2. Pautas de tratamiento de la tuberculosis en la infección por el VIH en circunstancias especiales (5,11)

FÁRMACO A EXCLUIR	LINFOCITOS CD4+ > 350/μL	LINFOCITOS CD4+ < 350/μL
R	2 EHZ / 16 EH	2 EHZ / 16 EH
H	2 REZ / 10 RE	2 REZ / 16 RE
Z	2 RHE / 7 RH	2 RHE / 10 RH
RH	2 ZEOFs / 22 ZEOf 24 meses desde cultivo negativo	2 ZEOFs / 22 ZEOf 24 meses desde cultivo negativo

R: rifampicina; H: isoniacida; Z: pirazinamida; E: etambutol; S: estreptomicina; Of: ofloxacino. Los meses de duración quedan indicados por el número anterior a las abreviaturas.

Tabla 3. Pautas de profilaxis de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH (14-18)

RÉGIMEN	DOSIS/KG PESO	POSOLOGÍA	DURACIÓN	COMENTARIO	PRESENTACIÓN
Isoniacida diaria	5 mg	300 mg	6-12 meses*	Asociar vit. B6	Cemidon®
Isoniacida intermitente	15 mg	900 mg/ 2 días/semana	6-12 meses	Asociar vit. B6	Cemidon®
Rifampicina + Pirazinamida Diaria	10 mg + 25 mg	600 mg + 1-2 g	2 meses	Interacciones de R con: IP, NN y MT (ajuste de dosis de MT)	Rifaldin 300® Rifaldin 600® + Pirazinamida Prodes 250®
Rifampicina + Pirazinamida Intermitente	10 mg + 50 mg	600 mg/ 2 días/semana + 2-2,5 g/ 2 días/semana	2 meses	Interacciones de R con: IP, NN y MT (ajuste de dosis de MT)	Rifaldin 300® Rifaldin 600® + Pirazinamida Prodes 250®
Rifampicina + Isoniacida Diaria	10 mg + 5 mg	600 mg + 300 mg	3 meses	Interacciones de R con: IP, NN y MT (ajuste de dosis de MT)	Rifinah 300®

H: isoniacida; Z: pirazinamida; R: rifampicina; IP: inhibidores de la proteasa; NN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; MT: metadona.

* No existen estudios comparativos de eficacia y tolerancia de 6, 9 ó 12 meses con H. Se recomienda un tiempo mínimo de 6 meses, deseable de 9 meses y no superior a 12 meses.

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis. Med Clin 2000; 114:530-7.
2. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. En: VIH y SIDA en España. Situación Epidemiológica 2001. Ministerios de Sanidad Y Consumo. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. 2002. P. 59-82.
3. Rivero A, Márquez M, Santos J, et al. High rate of tuberculosis reinfection during a Nosocomial Outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* Strain B. Clin Infect Dis 2001; 32:159-61.
4. Aguado JM, Rufí G, García Rodríguez JF, Solera J, Moreno S. Protocolos Clínicos SEIMC. <http://seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>.
5. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med 1999; 340:367-73.
6. Horsburgh CR, Feldman S and Ridzon R. Practice Guidelines for the treatment of tuberculosis. Guidelines from The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31:633-9.

7. Lozano F, Torre-Cisneros J, Bascunana A, et al. Prospective evaluation of fever of unknown origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:705-11.
8. Unidad de Investigación en Tuberculosis (UITB), Area de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la SEPAR, Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la SEIMC. Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:710-5.
9. Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:749-57.
10. Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:376-92.
11. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:24-31 .
12. CDC. Update Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampicin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitor or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *MMWR* 2000; 49:185-9.
13. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49(RR-6):1-54.
14. Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. *MMWR* 1998; 47(RR-20).
15. Walen CC, Johnson JL, Okewra A. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda in adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:801-8.
16. Rey R, López-Cortés L, Rivero A, et al. Grupo Andaluz de Enfermedades Infecciosas (GAEI) and Instituto de Salud Carlos III. Preventive therapy (PT) for Tuberculosis (Tb) in HIV-Infected Patients. 5TH Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. Febrero, 1998.
17. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and Pyrazinamide vs Isoniazid for Prevention of Tuberculosis in HIV-Infected Persons. *JAMA* 2000; 283:1445-50.
18. CDC. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations - United States, 2001. *MMWR* 2001; 50:733-5.
19. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51(RR-8):1-52.