



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (<http://www.saei.org/>)

Volumen 7, suplemento 2 ■ 2006

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS

Coordinador:

Angel Domínguez Castellano. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.
(adomin@saludalia.com)

Redactores:

Alfonso del Arco Jiménez. Hospital Costa del Sol. Marbella.
(med018022@nacom.es)

Jesús Canueto Quintero. Hospital Punta de Europa. Algeciras.
(j.canueto@comcadiz.com)

Ricardo Creagh Cerquera. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.
(ricreagh@ono.com)

Luis Felipe Díez García. Hospital de Torrecárdenas. Almería.
(lfdiez@telefonica.net)

Angel Domínguez Castellano. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.
(adomin@saludalia.com)

José María Kindelán Jaquotot. Hospital Reina Sofía. Córdoba.
(jkindelanj@medynet.com)

Antonio Rivero Román. Hospital Reina Sofía. Córdoba.
(ariveror@saludalia.com)

Julio 2006

INDICE

I. EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTICO Y FORMAS CLINICAS.....	5
1. EPIDEMIOLOGÍA	5
1.1 Datos Mundiales	5
1.2 Datos españoles.....	5
1.3 Datos andaluces.....	5
1.4 Factores de riesgo.....	5
2. DIAGNÓSTICO	5
2.1 Diagnóstico Clínico	5
2.2 Diagnóstico Microbiológico	6
2.2.1 Muestras	6
2.2.2 Técnicas microbiológicas: Baciloscopia.....	6
2.2.3 Cultivo.....	6
2.2.4 Identificación	6
2.2.5 Antibiograma	7
2.2.6 PCR.....	7
2.3. Test tuberculínico.....	7
2.4. Diagnóstico radiológico	7
2.5. Diagnóstico anatomopatológico.....	8
2.6 Diagnóstico Bioquímico (ADA).....	8
2.7 Criterios diagnósticos.....	8
3. FORMAS CLINICAS.....	8
II. TRATAMIENTO ESTANDAR DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR INICIAL	10
1. INDICACIONES DE INICIO DE TRATAMIENTO	10
2. FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA.....	10
2.1 Isoniacida (H).....	10
2.1.1 Dosificación	11
2.1.2 Efectos adversos.....	11
2.1.3 Interacciones	11
2.2 Rifampicina (R).....	11
2.2.1 Dosificación	11
2.2.2 Efectos adversos.....	11
2.2.3 Interacciones	12
2.3 Pirazinamida (Z)	12
2.3.1 Dosificación	12
2.3.2 Efectos adversos.....	12
2.4 Etambutol (E).....	12
2.4.1 Dosificación	12
2.4.2 Efectos adversos.....	12
2.5 Estreptomina (S).....	12
2.5.1 Dosificación	13
2.5.2 Efectos adversos.....	13
2.6 Manejo clínico de la toxicidad	13
2.6.1 Manejo de la erupción cutánea.....	13
2.6.2 Manejo de la hepatitis	13
3. FASES DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.....	13
4. REGÍMENES TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS.....	14
4.1 Pauta de la fase inicial.....	14
4.1.1 Indicaciones para el uso del 4º fármaco en la fase inicial en nuestro medio	14
4.2 Pauta de la fase de continuación	15

4.2.1 Uso de Rifapentina.....	15
4.3 Formulaciones comerciales combinadas (asociaciones a dosis fijas).....	15
4.4 Esquema terapéutico de la tuberculosis pulmonar inicial (resumen).....	15
III. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR.....	18
1. TUBERCULOSIS DISEMINADA / MILIAR.....	18
2. TUBERCULOSIS PLEURAL.....	18
3. TUBERCULOSIS GANGLIONAR.....	19
4. TUBERCULOSIS ÓSEA Y ARTICULAR.....	19
5. PERICARDITIS TUBERCULOSA.....	20
6. TUBERCULOSIS GENITOURINARIA.....	20
7. TUBERCULOSIS MENÍNGEA.....	20
7.1 Resumen de las indicaciones de corticoides en la meningitis tuberculosa.....	21
8. LOCALIZACIONES INTRABDOMINALES.....	21
IV. TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE.....	24
1. EPIDEMIOLOGIA.....	24
1.1 Casos nuevos.....	24
1.2 Casos tratados previamente.....	24
2. FACTORES PREDISPONENTES.....	25
3. DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE.....	25
4. BASES DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE.....	25
4.1 Puntos clave para el tratamiento de la TB-MR.....	26
4.2 Pautas de tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente.....	26
5. FARMACOS DE SEGUNDA LINEA.....	27
6. PAPEL DE LA CIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE LA TB RESISTENTE.....	27
7. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE.....	28
V. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.....	30
1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA TB EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.....	30
2. ¿CÓMO TRATAR LA TB EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH?.....	30
3. ¿CUANTO DEBE DURAR EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH?.....	30
VI. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES.....	34
1. EMBARAZO Y LACTANCIA.....	34
2. INSUFICIENCIA RENAL.....	34
3. HEPATOPATÍA CRÓNICA.....	34
4. TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO.....	35
5. ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN CASO DE TOXICIDAD, INTOLERANCIA O INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS A LOS FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA.....	35
5.1 Régimen sin isoniácida.....	35
5.2 Régimen sin rifampicina.....	35
5.3 Régimen sin piracinamida.....	35
VII. TUBERCULOSIS E INMIGRACIÓN.....	37
1. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN INMIGRANTES.....	37
VIII. MANEJO DE LA TUBERCULOSIS EN SITUACIONES DE ABANDONO DE LA TERAPIA, RECIDIVA O FRACASO.....	41
1. TRATAMIENTO TRAS EL ABANDONO.....	41
2. TRATAMIENTO EN LA RECIDIVA.....	41
3. TRATAMIENTO TRAS EL FRACASO.....	42
IX. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO.....	44
1. SUPERVISIÓN DEL TRATAMIENTO. TRATAMIENTO DIRECTAMENTE OBSERVADO (TDO).....	44

2. MEDIDAS EDUCATIVAS.....	45
3. MEDIDAS FACILITADORAS.....	46
4. INCENTIVOS.....	46
X. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	49
1. DIAGNOSTICO	49
2. TRATAMIENTO DE LA TB PULMONAR INICIAL.....	49
3. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR.....	50
4. TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE.....	50
5. TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH.....	51
6. TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES.....	51
7. TUBERCULOSIS E INMIGRACIÓN	51
8. ABANDONO DE TRATAMIENTO, RECIDIVA O FRACASO	52
9. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO	52
XI. TABLAS.....	53
ANEXO I (Niveles de Evidencia).....	59
Fuerza de la recomendación.....	59
Calidad de la evidencia	59

I. EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTICO Y FORMAS CLINICAS

1. EPIDEMIOLOGÍA

1.1 Datos Mundiales (1-3) (tabla 1)

En 2005, la OMS informaba que la Tuberculosis (TB) continuaba aumentando en todo el mundo a razón de un 1% anual (Tabla 1). Durante 2003 se detectaron 8.8 millones de nuevos casos de TB en el mundo, lo que corresponde a una tasa de 140/100.000. De ellos, 3.9 millones (62/100.000) eran bacilíferos y 674.000 (11/100.000) estaban además infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

1.2 Datos españoles (4,5)

En España, el Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis desarrollado en nuestro país en 1996 (PMIT) mostró que la incidencia global de todas las formas de tuberculosis fue de 38,51 casos / 100.000 habitantes, con grandes diferencias entre regiones (16,20 en Castilla la Mancha y 70,75 en Galicia). La incidencia de formas bacilares fue de 13,83 /100.000, con un predominio de varones y dos grupos etáricos: de 25 a 34 años y mayores de 75 años. La co-infección por VIH estuvo presente en el 17% de los casos.

1.3 Datos andaluces (6)

En Andalucía, según datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica, se observó durante 2004 una tasa de incidencia global de tuberculosis, considerando todas las formas clínicas, de 16.8 /100.000 habitantes; y de 12.34 /100.000 si sólo consideramos las formas pulmonares.

La provincia con mayor tasa de tuberculosis pulmonar fue Almería con 20.12 casos /100.000.

El 75% de todos los casos declarados fueron tuberculosis pulmonares, y el 72% bacilíferos.

El 9.6% de los casos de TB se presentaron en inmigrantes y el 21% de los pacientes con tuberculosis estaban infectados por el VIH.

1.4 Factores de riesgo (7-10)

Clásicamente la TB se asocia a situaciones o personas con factores de riesgo (7), entre los que podríamos nombrar: individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* en los 2 años previos, niños menores de 4 años, pacientes con enfermedades debilitantes o inmunodepresoras (silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, uso prolongado de corticoterapia, gastrectomía o *bypass* intestinal, etc.), neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas) o sólidas (carcinoma de cabeza, cuello o pulmón) y personas con historia de tuberculosis previa no tratada o mal tratada.

Además de estos factores de riesgo clásicos, merece la pena reseñar otras situaciones de gran actualidad como la infección por VIH, la marginalidad, el trasplante (9) y las nuevas terapias biológicas. Así, TB y VIH se asocian estadísticamente y se potencian mutuamente. La infección por el VIH es el factor de riesgo de TB más potente conocido hasta la actualidad: incrementa el riesgo de TB de 100 a 1000 veces. Los "sin techo" de los países industrializados tienen un riesgo de padecer tuberculosis 20 veces superior a la población general (8). El uso de terapias biológicas especialmente orientadas a bloquear el Factor de Necrosis Tumoral (Anti TNF) ha demostrado ser situación de riesgo para TB (10).

2. DIAGNÓSTICO

2.1 Diagnóstico Clínico

El diagnóstico cierto de tuberculosis se basa en el aislamiento e identificación de *M. tuberculosis*. Por lo tanto, el diagnóstico de cualquier forma clínica de TB deberá intentar confirmarse siempre mediante estudios microbiológicos.

2.2 Diagnóstico Microbiológico (12)

2.2.1 Muestras

En las formas pulmonares de tuberculosis, la muestra de elección será el esputo, tomándose 3 tomas de esputo en 3 días consecutivos.

Aunque su rentabilidad es muy inferior, en las formas extrapulmonares también debe investigarse el aislamiento microbiológico de *M. tuberculosis* en otras muestras tales como orina, exudado, biopsias de cualquier localización, etc.

En formas diseminadas de tuberculosis puede ser útil su investigación en médula ósea y en hemocultivos en medios especiales para micobacterias.

2.2.2 Técnicas microbiológicas: Baciloscopia

Existen dos grupos de técnicas habituales para la realización de baciloscopias:

- Visión directa en microscopio convencional: Tinción de Ziehl-Neelsen y tinción de Kinyoun.
- Visión en microscopio de fluorescencia: Tinción con Auramina o Auramina-Rodamina.

La sensibilidad de la microscopía es inferior a la del cultivo, por lo que siempre debe realizarse éste y evitar así los falsos negativos de la baciloscopia.

Evidentemente, la baciloscopia es la técnica básica y elemental de microbiología, y deberá ser el sustento de un diagnóstico precoz de TB.

2.2.3 Cultivo

Su finalidad es:

- Evitar los falsos negativos de las baciloscopias.
- Confirmar los resultados positivos de las baciloscopias.
- Llegar al aislamiento e identificación de micobacterias a nivel de especie.
- Posibilitar la realización de test de sensibilidad a drogas.

Se utilizan tres tipos diferentes de cultivos para micobacterias:

- Medios opacos: Lowestein Jensen, Coletos, Pretagnani.
- Medios transparentes: Middlebrook 7H10, Middlebrook 7H11.
- Medios líquidos: Middlebrook 7H9, Middlebrook 7H12.

Sistema BACTEC: El inconveniente del cultivo es su lentitud, de 3 a 4 semanas para obtener un resultado positivo. Para minimizar este inconveniente y disminuir la tardanza del resultado, se han ideado los medios radiométricos BACTEC, que consiguen resultados en tan solo 10 días.

2.2.4 Identificación

M. tuberculosis complex está formado por: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*.

La identificación de especies se basa en:

- Prueba fenotípicas: velocidad de crecimiento, temperatura, morfología y pigmentación de las colonias.
- Pruebas bioquímicas: niacina, reducción de nitratos, catalasa y sensibilidad TCH.

M. tuberculosis se caracteriza por tener crecimiento lento con colonias características, niacina y catalasa positivas, reducción de nitratos y sensible a TCH.

Como la identificación es laboriosa, actualmente la identificación se realiza por otras técnicas: Sondas de ADN específicas de especie, BACTEC, secuenciación de ácidos nucleicos, polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLP), hibridación reversa (Inn-LIPA) y cromatografía (de capa fina, de gases, o líquida).

Aunque en nuestro país es escasa la incidencia de micobacterias atípicas, en el momento actual es imprescindible una correcta tipificación de *M. tuberculosis* dado que cada vez es más frecuente el aislamiento de micobacterias atípicas, especialmente entre inmunodeprimidos severos (VIH, desnutridos, trasplantes, etc.), cuyo manejo y tratamiento son claramente diferentes.

2.2.5 Antibiograma (13)

En la actualidad se recomienda la realización sistemática de test de sensibilidad a drogas de primera línea en las muestras basales positivas de todo paciente con tuberculosis, debiendo repetirse a los 3 meses si el cultivo continúa siendo positivo (13).

El estudio de sensibilidad deberá incluir siempre las drogas de primera línea: rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol; y ampliarse a drogas de segunda línea en caso de mono o multirresistencia.

Aunque existen diversas técnicas para la realización de test de sensibilidad (métodos radiométricos y métodos de proporciones) es el método de las proporciones el más estandarizado y habitualmente utilizado.

Para acortar la tardanza y disponer de los resultados del test de sensibilidad con mayor prontitud, unas 3 semanas, se utiliza el método BACTEC radiométrico con el que se acorta el tiempo a una semana.

2.2.6 PCR (12)

Las técnicas de biología molecular permiten realizar un diagnóstico microbiológico de tuberculosis en pocas horas. Sin embargo tienen claras limitaciones: su sensibilidad es menor que el cultivo, similar a la de la baciloscopia en esputo, y no descarta enfermedad en casos de pacientes con TB y baciloscopias negativas.

No está documentada la rentabilidad del estudio sistemático por PCR de muestras diferentes a esputo para el diagnóstico de las formas extrapulmonares de tuberculosis, aunque puede ser una ayuda en ocasiones, especialmente en las tuberculosis meníngeas.

2.3. Test tuberculínico

Técnica de Mantoux: intradermoreacción de 0.1 ml con 2 UT de tuberculina ORT-23 en la cara ventral de antebrazo utilizando agujas de calibre 26-27. Una buena realización técnica provoca la aparición de una pápula sin sangrado que desaparece en minutos.

Lectura: Medición a las 48-72 horas del diámetro transversal, expresado en mm de induración, no valorando la zona de eritema.

Indicaciones: En el diagnóstico de Infección Tuberculosa Latente (ITL), especialmente en circunstancia de riesgo de desarrollo de enfermedad y/o cuando exista indicación de tratamiento de la ITL y para estudios epidemiológicos.

2.4. Diagnóstico radiológico

Debe recordarse que la radiología sólo es un procedimiento de ayuda en el manejo del despistaje de la tuberculosis, ya que el diagnóstico último deberá basarse siempre en el aislamiento microbiológico de *M. tuberculosis* siempre que sea posible.

No existen hallazgos radiológicos patognomónicos de Tuberculosis.

En la Tuberculosis Pulmonar los hallazgos radiológicos más habituales son:

- Infiltrado apical
Imágenes de condensación de espacio aéreo, confluyente, mal definido, uni o biapicales, afectando a lóbulos superiores, especialmente el lóbulo superior derecho.
- Cavitación
Imágenes cavitadas, de paredes discretamente gruesas, de pared lisa en su interior y rodeadas de halo inflamatorio pulmonar. Son muy frecuentes (45-60% de todas las TB pulmonares).
- Fibrosis y calcificaciones
Sombras lineales de tractos densos, con desplazamiento ipsilateral de estructuras mediastínicas.

- Condensación neumónica
Imagen de condensación homogénea, habitualmente con infiltrados contralaterales.
- Derrame pleural
- Patrón miliar
Nódulos múltiples de unos 3 mm. de diámetro, que ocupan amplias extensiones de ambos pulmones.

2.5. Diagnóstico anatomopatológico

La lesión típica anatomopatológica es la presencia de granulomas epiteloideos, especialmente con necrosis caseosa. Siempre deberá realizarse simultáneamente tinciones específicas de Ziehl-Neelsen o Auramina y cultivo en medios especiales para micobacterias, descartando además otras posibles etiologías productoras de granulomas.

2.6 Diagnóstico Bioquímico (ADA)

La Adenosín D-Aminasa (ADA) es una enzima derivada del metabolismo de las purinas, producida por los linfocitos, especialmente cuando se estimulan. El incremento de su valor en líquidos biológicos (pleural o LCR) puede ser de gran ayuda para llegar al diagnóstico de sospecha derrame Pleural Tuberculosis o Meningitis Tuberculosa, dado que estas formas de tuberculosis son paucibacilares y el aislamiento de micobacteriano no alcanza el 10%.

2.7 Criterios diagnósticos (C III) (ver niveles de evidencia en ANEXO 1)

Aunque el diagnóstico de certeza de TB es el aislamiento microbiológico de *M tuberculosis*, este objetivo no siempre se alcanza (muestras paucibacilares, etc.).

Desde el punto de vista clínico se pueden asumir distintos grados de seguridad diagnóstica:

Diagnóstico de certeza

- Aislamiento y tipificación por cultivo de *M .tuberculosis*.
- Aislamiento en cultivo, pendiente de tipificación

Diagnóstico de probabilidad

No cumpliéndose ninguna de las condiciones anteriores, pero con alguna de las siguientes:

- Visualización de Bacilos Acido Alcohol Resistentes (BAAR) en esputo, Líquido pleural o biopsia (sin poder identificarse por cultivo).
- Patrón radiológico característico, con clínica compatible.
- Presencia de granulomas caseificantes en Anatomía patológica (AP) sin otra causa que lo justifique.
- Elevación significativa de ADA en líquido pleural.

Diagnóstico de posibilidad

No cumpliéndose ninguna de las condiciones anteriores, y siendo el estudio microbiológico negativo (o no poder efectuarse), pero cumpliendo **todas** las condiciones siguientes:

- Clínica compatible.
- Radiología de tórax muy sugestiva.
- Exclusión razonable de otras causas.
- Y buena respuesta terapéutica.

3. FORMAS CLINICAS (11)

Según su localización y extensión se pueden clasificar en:

A) TB Pulmonar

Cuando existe participación exclusiva de parénquima pulmonar (sin sospecha de participación pleural o ganglionar intratorácica). La tuberculosis pulmonar representa el 75-85 % de todas las formas de tuberculosis. Es la fuente de infección de nuevos casos y, por lo tanto es un problema de salud pública de primer orden.

B) TB Extrapulmonares (TBE)

Alrededor del 15% de todas las formas de TB son extrapulmonares. La TBE ha aumentado en los últimos años por la mayor prevalencia de pacientes inmunodeprimidos, especialmente con infección por el VIH, la incidencia elevada en inmigrantes y el envejecimiento de la población nativa. Dada su dificultad diagnóstica, frecuentemente existe un elevado retraso diagnóstico y terapéutico, que en ocasiones puede derivar en una alta mortalidad, como ocurre en el 19% de las formas miliares y el 21% de las formas meníngeas.

C) TB Diseminada (TBD)

Se trata de cuadros clínicos de TB donde se afectan dos o más órganos no contiguos. Suelen ser formas graves de TB que habitualmente se observan en pacientes inmunodeprimidos por distintas causas (infección por VIH, trasplante, etc.)

Bibliografía

1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349).
2. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. Evaluation of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. JAMA 2005; 293: 2790-3.
3. Report on tuberculosis cases notified in 2004. Surveillance of tuberculosis in Europe. EuroTB. <http://www.eurotb.org>.
4. Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la Tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis. Med Clin (Barc) 2000; 114: 530-7.
5. SVEA Monografías. Informe anual de casos de tuberculosis 2004. www.servicios.csalud.junta-andalucia.es/cogecosa/svea/svea_consultas.asp.
6. Paul A. Jensen, PhD, Lauren A. Lambert, MPH, Michael F. Lademarco, MD, Renee Ridzon, MD. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Setting, 2005. MMWR. December 30, 2005 / 54(RR17);1-141.
7. Brewer TF, Heyman SJ, Krumpplitsch SM, Wilson ME, Colditz GA. Strategies to decrease tuberculosis in us homeless population: a computer simulation model. JAMA. 2001; 286: 834-42.
8. J.M. Aguado. VII. Tuberculosis. En: J.M. Aguado, B. Almirante, J. Fortún. Protocolos Clínicos SEIMC. <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/>.
9. Guerrero C, Moreno S. Diagnóstico de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH: del cultivo a las técnicas de biología molecular. En: Tuberculosis en pacientes infectados por VIH. Cap 3, 71 – 85. 2005. ISBN: 84-688-8114-7.
10. Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. Clin Infect Dis 2000; 31: 1209-1215 Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the Treatment of Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection JAMA. 2005; 293: 2776-84.

II. TRATAMIENTO ESTANDAR DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR INICIAL

El tratamiento de la tuberculosis (TB) se basa en conceptos distintos de las demás infecciones bacterianas. *Mycobacterium tuberculosis* se caracteriza por tener un tiempo de generación prolongado y posee la capacidad de entrar en periodos de latencia con actividad metabólica limitada, lo que dificulta la acción de los antimicrobianos (1).

Debido a que el comportamiento biológico del *M. tuberculosis* da lugar a poblaciones bacterianas heterogéneas y mutantes naturales, la enfermedad jamás deber ser tratada con monoterapia y nunca debe añadirse una sola droga nueva a un régimen fracasado. Se debe utilizar, por tanto, una terapia combinada para evitar la selección de estos mutantes resistentes. Si tratáramos al *M. tuberculosis* con un solo fármaco destruiríamos rápidamente la mayoría de bacilos, pero quedarían los bacilos resistentes naturales que harían recidivar la enfermedad. La combinación de tres fármacos hace matemáticamente imposible que se generen resistentes naturales a los tres fármacos a la vez. Además, el tratamiento debe ser lo suficientemente prolongado que permita eliminar todas las poblaciones bacilares: extracelulares, intracelulares y bacilos con actividad metabólica alta o baja (2). La incorporación al régimen actual de rifampicina y pirazinamida ha permitido reducir el tiempo total de tratamiento a solo 6 meses.

El problema es que varios fármacos administrados durante un período prolongado de tiempo producen un elevado grado de incumplimiento. Todo ello se ve agravado porque los pacientes a tratar, en numerosas ocasiones, pertenecen a grupos sociales con grandes dificultades para cumplir cualquier tratamiento (3).

Por tanto, insistir en el cumplimiento tiene sentido porque el objetivo del tratamiento es múltiple: incluye la curación sin recidivas, evitar la muerte, interrumpir la transmisión y prevenir la aparición de resistencias secundarias (4-6). La administración del tratamiento directamente observado o supervisado debería ser la estrategia terapéutica de elección.

1. INDICACIONES DE INICIO DE TRATAMIENTO

La tuberculosis tiene un tratamiento eficaz que asegura, en los casos no complicados, una tasa de curación del 95% (7). En este apartado trataremos las formas iniciales, es decir aquellas formas clínicas en las que el paciente no ha recibido nunca tratamiento o lo recibió durante un período inferior a un mes. En apartados posteriores se describe el tratamiento de formas extrapulmonares, resistentes o en situaciones especiales.

La decisión de iniciar la quimioterapia antituberculosa se debe basar en datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y microbiológicos. La terapia empírica se inicia cuando hay una alta sospecha con la suma de estos datos, aun estando pendiente la confirmación microbiológica (**A III**) (8-10). El umbral para iniciar el tratamiento empírico debería ser especialmente bajo en pacientes con formas clínicas potencialmente mortales como meningitis o tuberculosis miliar.

2. FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA

Los fármacos antituberculosos se clasifican en dos grupos (primera y segunda línea) en función de su eficacia, potencia, toxicidad y tolerancia. Actualmente los fármacos de primera línea son Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomina. Existen otras Rifamicinas con actividad tuberculostática como son la Rifapentina y la Rifabutina. La Rifapentina es una nueva rifamicina que permite una dosificación semanal pero que no está disponible todavía en España. La indicación de la Rifabutina sería el tratamiento de pacientes con infección por el VIH que precisen continuar con inhibidores de proteasas y en pacientes que precisen tratamiento con ciclosporina o tacrolimus en los que se desaconseja la rifampicina (**B III**) (1, 8).

2.1 Isoniacida (H)

Ejerce un efecto bactericida sobre aquellas poblaciones de *M. tuberculosis* con crecimiento acelerado. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del ácido micólico, un importante componente de la pared celular de la micobacteria. Su actividad es limitada en poblaciones de crecimiento lento (caseum). Se tolera bien en una única dosis por vía oral, es barata y tiene pocos efectos secundarios. Se absorbe rápidamente y difunde con facilidad a todos los órganos y tejidos. La absorción de rifampicina e isoniacida disminuye con las comidas ricas en grasas y con el uso de antiácidos, por ello se recomienda su toma en ayunas, aunque, dado que las concentraciones plasmáticas obtenidas con estos fármacos son muy elevadas, su eficacia no disminuye al ser administrados junto a una comida ligera.

2.1.1 Dosificación (tabla 2)

Se suele administrar por vía oral, pero puede utilizarse por vía intravenosa o intramuscular en casos graves o con intolerancia de la vía oral. La dosis diaria en adultos y niños es de: 5 mg/kg al día, máximo 300 mg; 10 mg/kg tres veces por semana; o 15 mg/kg dos veces por semana.

2.1.2 Efectos adversos (1)

Los más frecuentes son gastrointestinales: disminución del apetito, náuseas, vómitos y molestias abdominales. Isoniacida y, en menor grado, etambutol pueden causar neuropatía periférica. Es más probable que ocurra en caso de que haya factores de riesgo preexistentes (p.ej. diabetes, alcoholismo, embarazo, malnutrición o infección por el VIH). El uso de piridoxina (25-50 mg/día) puede prevenir la neuropatía, pero sólo debería administrarse en el caso de que existan factores de riesgo (**B III**). Se puede ver también un aumento moderado de las transaminasas en un 10-20% de los casos (hepatitis subclínica). El riesgo de hepatitis aguda clínica aumenta con la edad, siendo extremadamente rara en personas menores de 30 años (0,1%), elevándose al 4% en pacientes de más de 65 años. Es fácilmente previsible con controles clínicos periódicos, y en los casos con factores de riesgo (etilismo y hepatopatía crónica) con controles analíticos periódicos. Otros efectos secundarios poco frecuentes son: disartria, mareo, visión borrosa e hiperreflexia. En menos de un 1% de los casos puede aparecer fiebre, crisis convulsivas, depresión, psicosis, exantema y artralgias.

2.1.3 Interacciones

Puede presentar interacciones medicamentosas con la fenitoína, ácido valproico y la carbamazepina, elevando sus niveles al disminuir su metabolismo hepático. El hidróxido de aluminio disminuye la absorción de la isoniacida.

2.2 Rifampicina (R)

Inhibe la ARN polimerasa. Es bactericida sobre *M. tuberculosis* y también muestra una actividad variable frente a otras especies atípicas de *Mycobacterium*. Tiene un potente efecto sobre bacilos tanto intra como extracelulares. Es efectiva en dosis diaria única y bien tolerada. Es liposoluble, se absorbe rápidamente y difunde a todos los tejidos. Su presencia, junto a la pirazinamida, es obligada en todas las pautas cortas de tratamiento (6 meses).

2.2.1 Dosificación (tabla 2)

Se suele administrar por vía oral, pero puede utilizarse la vía intravenosa en los casos graves o con intolerancia de la vía oral. Se administra a dosis de 10 mg/kg diarios o en pauta intermitente en niños y adultos, con un máximo de 600 mg. Tiñe las secreciones corporales de un color anaranjado: orina, sudor y lágrimas (las lentes de contacto pueden quedar coloreadas de forma irreversible). La coloración de la orina puede servir como medio de comprobación de qué pacientes están tomando la medicación.

2.2.2 Efectos adversos (1, 11)

La mayoría de los pacientes toleran bien el fármaco a las dosis habituales, pero en algunos casos la intolerancia gastrointestinal (dolor epigástrico, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea) obligan a la retirada del fármaco. Es frecuente, al inicio del tratamiento, una elevación moderada de la bilirrubina y de las enzimas de colestasis, pero suele ser transitoria y no tiene importancia clínica. La hepatitis asociada a rifampicina es rara pero posible. Se produce, sobre todo, cuando la rifampicina se asocia a otros fármacos hepatotóxicos, como es este caso (2,7%). Es dosis dependiente, por lo que se aconseja no pasar de la dosis de 10 mg/kg (dosis máxima 600 mg al día diaria o intermitente) (**B III**).

La erupción cutánea con o sin síndrome pseudogripal, trombocitopenia y fiebre aparece en un 1-5% de los casos, y es claramente más frecuente en los enfermos infectados por el VIH y en la administración intermitente del fármaco.

Una reacción grave de hipersensibilidad a la rifampicina es infrecuente en la población general con la dosis habitual de 600 mg/día en dosificación diaria (<1%), pero puede elevarse hasta el 10% en pacientes con infección VIH y/o dosificación intermitente. Los cuadros clínicos descritos son muy variados y se cree que están desencadenados por inmunocomplejos circulantes, pero el mecanismo patogénico exacto no se conoce. Se han descrito cuadros de fiebre, ataxia, eosinofilia, síndrome "flu-like", trombopenia, anemia hemolítica y/o insuficiencia renal con o sin nefritis intersticial. Estos cuadros precisan en ocasiones del uso de corticoides. En el caso de que la reacción de hipersensibilidad no haya sido grave, ni haya puesto en peligro la vida del paciente, puede reintroducirse la rifampicina con dosis ascendente (**B III**) (11).

2.2.3 Interacciones

La rifampicina induce el metabolismo hepático de muchos medicamentos por competencia con el citocromo P450: anticonceptivos orales, antifúngicos, metadona, corticosteroides, hipoglucemiantes orales, anticoagulantes, digoxina, fenitoína, cimetidina, ciclosporina e inhibidores de proteasas. Algunas de estas interacciones ocasionan efectos adversos potencialmente fatales por lo que está contraindicada la administración de rifampicina con itraconazol, voriconazol, y se desaconseja con ciclosporina y tacrolimus.

2.3 Pirazinamida (Z)

El mecanismo de acción es desconocido. Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que la pirazinamida solamente es activa (bactericida) a un pH ligeramente ácido (pH 5,5) que es el presente en las zonas de inflamación aguda. Es muy eficaz por ello durante los dos primeros meses de tratamiento. Su uso permitió acortar la duración de los regímenes terapéuticos y hace menos probables las recaídas. No tiene actividad frente a otras micobacterias. La resistencia aislada a pirazinamida es inusual y habría que descartar infección por *Mycobacterium bovis* intrínsecamente resistente a pirazinamida.

2.3.1 Dosificación (tabla 2)

La dosis en adultos y niños es de: 25 mg/kg al día; 35 mg/kg tres veces por semana; 50 mg/kg dos veces por semana.

2.3.2 Efectos adversos (1)

La toxicidad más frecuente es la hepática. Disminuye el riesgo de toxicidad con dosis de pirazinamida < 35 mg/kg/día. La asociación de pirazinamida y rifampicina para el tratamiento de la TB latente se ha asociado a un aumento significativo de la hepatotoxicidad (12), pero, sin embargo, no se ha demostrado esto mismo cuando se usa la asociación triple (con isoniácida) en la primera fase del tratamiento antituberculoso, sin que se conozca cual es la explicación de esta paradoja.

La hiperuricemia es frecuente (por inhibición de la secreción tubular renal), pero las manifestaciones clínicas de ésta son poco comunes, salvo en pacientes gotosos. Por lo que, en ausencia de gota, no hay que retirar el fármaco ni tratar la hiperuricemia. Sin embargo, la poliartralgia (sobre todo en hombros) puede aparecer hasta en un 40% de los pacientes. Responde a antiinflamatorios y raramente precisa la suspensión. Hay controversias sobre su uso en embarazadas (8). En caso de no poder usar la pirazinamida por cualquier motivo, puede sustituirse este fármaco por etambutol, prolongando entonces la isoniácida y la rifampicina hasta un total de 9 meses, como mínimo (C I) (3). El etambutol no debería suspenderse hasta que se tenga certeza de la sensibilidad de la cepa a isoniácida y rifampicina.

2.4 Etambutol (E)

El mecanismo de acción no se conoce completamente. Difunde en el interior de la micobacteria y parece que suprime su multiplicación al interferir la síntesis de ARN. Únicamente es efectivo contra micobacterias en proceso de división activa. A las dosis habituales es principalmente bacteriostático. Se utiliza en dosis diaria única (en una sola toma) y suele ser bien tolerado.

2.4.1 Dosificación (tabla 2)

Se utiliza en el adulto a dosis de: 25 mg/kg/día en la fase inicial y 15 mg/kg en la fase de continuación. En dosis intermitentes: 30 mg/kg/día tres veces por semana; o 45 mg/kg dos veces por semana.

2.4.2 Efectos adversos (1)

El principal efecto secundario es la neuritis óptica, poco frecuente a dosis de 15 mg/kg. Se debe avisar al enfermo que consulte si observa trastornos de la visión o de la percepción del color (colores rojo-verde). Por este motivo, pacientes que no pudieran comprender esta situación, no deberían recibir etambutol. Las primeras alteraciones pueden ser reversibles, pero es posible la ceguera si no se suspende el tratamiento. La neuritis está relacionada con la dosis y duración del tratamiento.

2.5 Estreptomina (S)

Es bactericida en medio alcalino. Se debe administrar por vía intramuscular profunda. Interfiere la síntesis proteica bloqueando la traducción del ARNm.

2.5.1 Dosificación (tabla 2)

La dosis en adultos es de 15 mg/kg diarios o 25-30 mg/kg dos o tres veces por semana. Está contraindicada en el embarazo, ya que atraviesa la placenta (puede producir ototoxicidad en el feto).

2.5.2 Efectos adversos (1)

La ototoxicidad (auditiva y vestibular) es el efecto secundario más preocupante y es más frecuente en ancianos. Está relacionada con la dosis y duración del tratamiento. Las inyecciones son dolorosas y pueden provocar abscesos estériles en el lugar de la inyección. Otros posibles efectos adversos son la anemia hemolítica y aplásica, la agranulocitosis y la trombopenia.

2.6 Manejo clínico de la toxicidad

Antes de iniciar el tratamiento de la TB debe descartarse que el paciente tenga alguna enfermedad de base, fundamentalmente hepática, que contraindique o modifique el uso de alguno de los fármacos de elección. Para ello bastará con la recogida adecuada de la historia clínica y la realización de determinaciones basales bioquímicas: enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina sérica, y ácido úrico. Sería conveniente realizar una audiometría basal cuando se va a utilizar estreptomycin.

2.6.1 Manejo de la erupción cutánea (8)

Si hay una erupción eritematosa generalizada, sobre todo con fiebre, hay que suspender el tratamiento. Si la tuberculosis es grave, se inicia un tratamiento triple con un aminoglucósido (estreptomycin) y 2 agentes orales alternativos. Si no es grave, puede posponerse la reintroducción del tratamiento. Cuando la erupción desaparece, deben reintroducirse los fármacos uno a uno, con intervalos de 2-3 días. Se comienza por la rifampicina, después isoniacida y por ultimo pirazinamida. Si con alguno reaparece la erupción, se sustituye por etambutol y se alarga la duración del tratamiento (**C I**) (3).

2.6.2 Manejo de la hepatitis (1, 8)

Los pacientes que reciben H, R, o Z deben ser avisados para que consulten si aparecen síntomas sugestivos de hepatitis: náuseas, astenia, pérdida de apetito, fiebre inexplicada de más de tres días, orina colúrica, ictericia etc. En este caso, el tratamiento debería ser suspendido hasta que las cifras se normalicen o alcancen una estabilidad. Aunque la causa específica de la hepatitis no puede ser identificada por el patrón de las alteraciones analíticas, la rifampicina en general produce con más frecuencia un patrón de colestasis (elevación de bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGTP). En cambio, cuando se observa un patrón citolítico, cualquiera de los tres (H, R o Z) puede ser la causa (**B III**).

Si la cifra de transaminasas supera en 5 veces el valor basal sin síntomas o más de 3 veces con síntomas, deben retirarse los 3 fármacos, porque todos son hepatotóxicos. Dado que la reintroducción de fármacos antituberculosos, una vez normalizadas las transaminasas, suele ser más tardío que con la erupción, el paciente debe tratarse mientras tanto con 3 drogas no hepatotóxicas (estreptomycin, etambutol y una quinolona, por ejemplo) hasta poder reintroducir el tratamiento de primera línea. Cuando las transaminasas vuelven a cifras inferiores a 2 veces los valores basales, se reintroduce primero la rifampicina (principal agente antituberculoso) después la isoniacida y por ultimo la pirazinamida. Si con alguno reaparece la elevación de transaminasas, éste se sustituye por etambutol y se alarga la duración del tratamiento. Si la elevación ha sido solo a expensas de las enzimas de colestasis, suele ser la rifampicina la implicada y es ésta la que hay que retirar (**B III**).

3. FASES DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Todas las pautas actuales de tratamiento de la TB inicial no resistente constan de una fase inicial “intensiva” de dos meses con al menos 3 fármacos con una administración diaria. Esta fase está diseñada para eliminar los bacilos de crecimiento activo y “semidormidos”. Tiene como misión acortar el periodo de infectividad o contagio. El cultivo se “negativiza” en un 80-90% de los casos en los 2 primeros meses. La administración de pirazinamida durante más de 2 meses no mejora los resultados del tratamiento (5, 6, 8, 9, 15).

Después se inicia una segunda fase, de mantenimiento o continuación, con solo 2 fármacos en los que la administración puede ser diaria o intermitente con supervisión u observación directa. Esta fase tiene como misión eliminar todos los bacilos intracelulares y evitar las recidivas (15, 16).

La duración total del tratamiento será de 6 meses. La fase inicial dura 2 meses y la de continuación 4 meses (2HRZ+4HR) (**A I**). En caso de formas clínicas en las que los cultivos permanecen positivos más allá de los 2 primeros meses de terapia inicial (sobre todo formas cavitadas muy bacilíferas) (17) y en situaciones especiales (infección VIH con menos de 200 CD4 y/o formas extrapulmonares) la fase de continuación se alarga hasta los 7 meses, siendo la duración total del tratamiento de 9 meses, ya que con pautas más cortas la recidiva se eleva hasta el 20% (**A II**) (8).

Hasta ahora no existen estudios definitivos que aconsejen pautas inferiores a 6 meses. En una revisión reciente de la biblioteca Cochrane de 7 ensayos de pautas menores de 6 meses (rango 2-5 meses) concluyen que los periodos más cortos (3 meses) son igual de efectivos pero que tendrían una tasa de recidiva mayores. Los autores consideran que, debido al problema de cumplimiento que tiene un tratamiento tan largo, el mayor cumplimiento de regímenes más cortos mejoraría los resultados finales (**C III**) (18). La OMS está llevando a cabo, también, un ensayo clínico en fase III en el que incorporan gatifloxacino a la pauta estándar, para demostrar si es posible reducir la duración total a 4 meses. No obstante, es pronto para cambiar las recomendaciones de la duración de la terapia estándar y se necesitan estudios comparativos de pautas con distintas duraciones de tratamiento para obtener la respuesta definitiva (18).

Por todo ello, la pauta aconsejable, desde una perspectiva de salud pública, en un país desarrollado y con fácil acceso a los fármacos, como es España es la de 6 meses. Las modificaciones de esta pauta, sin una justificación bien establecida, se basan solo en criterios personalistas, carentes de validez y potencialmente peligrosos (15).

4. REGÍMENES TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS

La administración de todos los fármacos ha de ser simultánea, en una sola toma, lo que aumenta la eficacia y el cumplimiento, y en ayunas, de media a una hora antes del desayuno. Parece ser que con la comida se produce un ligero retraso en la absorción de estos principios activos, pero que tiene poca relevancia clínica, dado el amplio margen terapéutico de los mismos. Por ello, si el paciente tiene molestias epigástricas o náuseas con el tratamiento, es recomendable administrar la dosis con comidas a que no lo tome o lo vomite (1, 19).

4.1 Pauta de la fase inicial (tabla 3a y 3b)

La pauta de la fase inicial consiste en la administración de Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida durante 2 meses. La administración durante la fase inicial es preferible que sea diaria, no en pautas intermitentes (**A I**). No se ha demostrado evidencia suficiente que permita establecer la equivalencia entre la dosificación diaria y la intermitente en la fase inicial (**B I**) (15, 20). La dosificación de los preparados comerciales a dosis fijas se resume en la tabla 3a.

Existen 2 grandes documentos de consenso publicados en relación al tema del tratamiento de la tuberculosis. Uno es nacional, publicado en dos fases, en 1992 y 1999 (5, 6), pero todavía vigente y que recomienda iniciar el tratamiento con solo tres drogas y otro más reciente (2003) que recoge el consenso de las 3 sociedades científicas norteamericanas más importantes en el terreno de las enfermedades infecciosas (ATS, CDC e IDSA) (8). En esta guía indican iniciar con una pauta de 4 drogas (H+R+P+E) dada la alta tasa de resistencia primaria a isoniacida existente en EEUU, superior al 10% según datos de la OMS (**A I**) (13, 14). Una vez realizado el antibiograma, en caso de que los bacilos sean sensibles, se suspende el etambutol (3).

4.1.1 Indicaciones para el uso del 4º fármaco en la fase inicial en nuestro medio

Cuando la zona de donde procede el paciente tenga una tasa de resistencia primaria a isoniacida superior al 4% debe añadirse un 4º fármaco en la fase inicial. En la mayoría de los casos será el etambutol. El régimen de 4 drogas es efectivo incluso cuando el microorganismo es resistente a isoniacida (**B III**). Aunque diversos ensayos clínicos han demostrado eficacia equivalente entre estreptomycinina y etambutol, el aumento de resistencia a la estreptomycinina y la vía de administración no lo convierten en un buen candidato como 4º fármaco inicial, prefiriéndose el etambutol. Solo en los que no se pueda monitorizar los efectos secundarios oculares de esta droga usaremos estreptomycinina.

En España no existe un estudio nacional sobre resistencias a fármacos antituberculosos, pero los resultados publicados en diferentes comunidades autónomas evidencian una baja tasa de resistencia primaria a la isoniacida (21, 22). Esto hace que en nuestro país no esté justificado el uso del etambutol como 4º fármaco inicial de forma sistemática como recomiendan las guías americanas (8, 16). Solo lo usaremos en inmigrantes procedentes de áreas con resistencia primaria a isoniacida alta (casi todos los países en vías de desarrollo) (**B III**) y, aunque no hay estudios concluyentes al respecto, también en pacientes con infección por el VIH (**B III**).

4.2 Pauta de la fase de continuación

Tras esta fase de inicio se puede continuar con H y R, administradas de forma diaria o intermitente (dos o tres veces por semana) durante 4 meses (**A I**) (7 meses en las indicaciones anteriormente citadas).

Existen preparados comerciales con los 2 fármacos asociados que mejoran el cumplimiento y disminuyen la posibilidad de monoterapia (tabla 3b).

4.2.1 Uso de Rifapentina

En la fase de continuación puede usarse un régimen de isoniacida más rifapentina una sola vez a la semana. Este fármaco todavía no está comercializado en España. Solo debe usarse en pacientes seleccionados y con tratamiento directamente observado. Las condiciones para esta pauta son (8):

1. Comenzar en la fase de continuación. No usar en la fase inicial.
2. Que no exista cavitación en la radiografía de tórax.
3. VIH negativo.
4. Baciloscopia negativa al inicio de la fase de continuación (tinción negativa del esputo en los 2 primeros meses de tratamiento).
5. La duración será de 4 o 7 meses dependiendo de que los cultivos se "negativicen" o no en los 2 primeros meses de tratamiento.

4.3 Formulaciones comerciales combinadas (asociaciones a dosis fijas)

Hasta el momento, sólo se disponía de Rifater® como asociación de H+R+P pero su dosificación hay que ajustarla al peso y no se alcanzan las cantidades exactas que recomienda la OMS (19, 23), lo que si ocurre con las nuevas presentaciones (Rimstar® o Rimcure®) (tablas 4a y 4b).

La incorporación del etambutol impedía, hasta ahora, obtener las ventajas de cumplimiento que tienen los preparados comerciales combinados, ya que habría que añadir a los 5-6 comprimidos de Rifater® los 3 de etambutol (en total 8-9 comprimidos). Este inconveniente ha desaparecido en la actualidad con la aparición de asociaciones fijas con los 4 fármacos de la fase de inicio (H+R+P+E) (Rimstar®), que con solo 4 comprimidos diarios se consigue la dosis optima del adulto, disminuyendo el tratamiento clásico en 4-5 comprimidos.

Aunque no hay evidencia que indique que estas asociaciones sean superiores a las formulaciones monofármaco, las opiniones de expertos sugieren que éstas deben ser empleadas preferentemente (5, 6, 23-25). Además, tanto la OMS como la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) promueven su utilización, ya que presentan varias ventajas, entre las que destacan (**A III**) (8, 9, 23):

- Cuando se utilizan formulaciones monofármaco es más probable que el paciente interrumpa la terapia con algunos de los fármacos, con el consiguiente riesgo de monoterapia y selección de mutantes resistentes.
- Se simplifica el tratamiento (la prescripción y la administración). El cumplimiento se mejora, tanto por parte del prescriptor (menor posibilidad de errores de prescripción y dosificación) como del paciente, que tiene que ingerir menor número de comprimidos al día (ver tabla 4).

Por esta razón, el uso de estas presentaciones combinadas son recomendadas por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de los Servicios de Salud de Andalucía, Cataluña y País Vasco (19).

4.4 Esquema terapéutico de la tuberculosis pulmonar inicial (resumen)

- **Fase inicial (2 meses):** Isoniacida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z). Administración diaria (**A I**). (En pacientes con infección por el VIH e inmigrantes procedentes de zonas donde la tasa de resistencia primaria a isoniacida sea superior al 4% debe añadirse etambutol hasta disponer del estudio de resistencias) (**B III**).
- **Segunda fase (continuación):** Rifampicina e isoniacida. Administración diaria o intermitente:
 - Población general: Régimen corto "**2 RHZ / 4 RH**" (6 meses de tratamiento) (**A I**).
 - Pacientes VIH + (< 200 CD4) y/o población general con formas cavitadas y cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento: "**2 RHZ / 7 RH**" (9 meses) (**A II**).

Bibliografía

1. Coll P. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21: 299-308.
2. Aguado JM, Rufí G, García Rodríguez JA et al. Protocolos clínicos SEIMC: Tuberculosis. Pagina web: <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/index.htm>.
3. Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM, et al. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA*. 2005; 293: 2776-84.
4. ATS. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1376-95.
5. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. *Med Clin (Barc.)*. 1992; 98: 24-31.
6. Documento de Consenso sobre la Prevención y Control de la Tuberculosis en España. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Area de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Med Clin (Barc)*. 1999; 113: 710-5.
7. García R, Lado FL, Túnez V et al. Tratamiento actual de la tuberculosis. *An Med Intern*. 2003; 20: 91-100.
8. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. ATS / CDC / IDSA: Treatment of tuberculosis: *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 603-62.
9. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS et al. Tuberculosis. *Lancet*. 2003; 362:887-99.
10. Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R et al. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 633-9.
11. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to Rifampin. *Medicine*. 1999; 78: 361-9.
12. Mc Elroy PD, Ijaz K, Lambert LA et al. National survey to measure of liver injury, hospitalization and death associated with rifampin and pirazinamide for latent tuberculosis Infection. *Clin Infect Dis*. 2005, 41: 1125-33.
13. World Health Organisation. Global Tuberculosis Programmes. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. (WHO/CDS/TB/2003.13). World Health Organisation, Geneva 2003.
14. World Health Organisation. Anti tuberculosis drug resistance in the world. Report nº 2. Prevalence and trends.(WHO/CDS/TB/2000.278). World Health Organisation, Geneva 2000.
15. Vidal R, Rey R, Espinar A et al y grupo de trabajo de la SEPAR. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 441-51.
16. Caminero JA. Comentarios a la reciente normativa de tratamiento de la tuberculosis de ATS/CDC/IDSA. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39: 379-81.
17. Domínguez-Castellano A, Muniain MA, Rodríguez-Baño J, et al. Factors associated with time to sputum-smear conversion in active pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003; 7: 432-8.
18. Gelband H. Regimenes de menos de 6 meses para el tratamiento de la tuberculosis . En: Biblioteca Cochrane Plus, 2005, nº 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB001362-ES.htm>.
19. CADIME. EASP. Junta de Andalucía. Isoniacida/ Rifampicina/ Pirazinamida/ Etambutol Ficha de novedad terapéutica 2005, nº 3.
20. Mwandumba HC, Squire SB. Dosis intermitentes para el tratamiento de la tuberculosis en adultos. En: Biblioteca Cochrane Plus, 2005, nº 4. Chichester, UK: John Wiley and sons Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/abstractsES/AB000970-ES.htm>.
21. Rodrigo T, Caylá JA. Evaluación de los Programas de Control de Tuberculosis de las Comunidades Autónomas de España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 604-607.
22. Diaz M for The MPTR Study Group. Incidence of Tuberculosis in Spain: preliminary results from the Multicenter Project for TB Research (MPTR). *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2 (Supl 2): 200-201.
23. Blomberg B, Fourie B. Fixed-Dose Combination Drugs for Tuberculosis. *Drugs*. 2003; 63:535-53.

-
24. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*. 1998; 53: 536-48.
 25. Laing R, Fourie B, Ellard G, Sisay M, Spinaci S, Blomberg B et al. World Health Organization. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday 27 April 1999. Geneva: World Health Organization; 1999. Report N°: WHO/CDS/CPC/TB/99.267. Disponible en: <http://www.who.int/docstore/gtb/publications/fdc/PDF/fdc.pdf>.

III. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Aunque la localización pulmonar es la forma más frecuente de presentación de la tuberculosis, cualquier órgano o tejido puede verse afectado por la enfermedad. La tuberculosis extrapulmonar ocurre con mayor frecuencia en inmunodeprimidos y su incidencia se ha incrementado en los últimos años debido fundamentalmente a la infección por el VIH (1). Por tanto la recomendación de hacer determinación de VIH en todo paciente con tuberculosis (2) (**A III**) es más necesaria si cabe en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Dada la excelente penetración tisular de los medicamentos antituberculosos y la relativa escasez de bacilos de Koch presentes en las localizaciones extrapulmonares en comparación con la pulmonar, los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis pulmonar les son aplicables (3,4), aunque con algunas diferencias puntuales. En general, son escasos los ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y por tanto, el grado de evidencia es menor. La pauta de 6 meses que incluye isoniacida, rifampicina, piracinamida ± etambutol durante los 2 primeros meses e isoniacida y rifampicina durante los 4 meses siguientes es la más recomendada para tratar la enfermedad producida por cepas sensibles. Las excepciones serían la tuberculosis del sistema nervioso central cuyo tratamiento debería durar 12 meses (3,5) y la tuberculosis osteoarticular que debería tratarse durante 9 meses (tabla 5).

1. TUBERCULOSIS DISEMINADA / MILIAR

La tuberculosis miliar es una forma de tuberculosis potencialmente letal consecuencia de la diseminación linfohematógena masiva de *M. tuberculosis*. La afectación multiorgánica es probablemente más frecuente de lo que se reconoce ya que cuando se diagnostica tuberculosis en una localización generalmente no se investigan otras (6).

No existen estudios controlados que evalúen la duración del tratamiento de la tuberculosis diseminada, la *American Thoracic Society* (5) recomienda en adultos la misma pauta de 6 meses utilizada en la tuberculosis pulmonar (**B III**).

Los estudios que analizan el empleo de corticoides en esta forma de tuberculosis son escasos y difícilmente valorables (7), por tanto se acepta que no estarían indicado salvo en casos de insuficiencia respiratoria refractaria (8) (**B III**). En las formas diseminadas con afectación de múltiples órganos o sistemas siempre se utilizará la pauta terapéutica recomendada para la forma más grave o que requiera mayor duración del tratamiento.

2. TUBERCULOSIS PLEURAL

M. tuberculosis puede producir derrame pleural por dos mecanismos distintos que requieren un abordaje terapéutico y tienen un pronóstico diferente:

1.- Un escaso número de bacilos procedentes del pulmón alcanza el espacio pleural y producen una reacción de hipersensibilidad.

2.- Mucho menos frecuentemente se produce un paso masivo de bacilos al espacio pleural por la ruptura de una cavidad o una fistula broncopleural, es el denominado empiema (6).

Se aconseja un régimen de 6 meses para el tratamiento de la tuberculosis pleural (**A II**). La fibrosis pleural residual es una complicación que puede aparecer en más de la mitad de los casos de derrames pleurales tuberculosos y en algunos casos muy evolucionados requerir intervención quirúrgica incluyendo decorticación (9).

Se han utilizado varias estrategias asociadas al tratamiento antituberculoso para acelerar la resolución del derrame y minimizar el riesgo de fibrosis pleural:

1.- Varios estudios controlados han intentado determinar la utilidad de los corticoides asociados al tratamiento antituberculosos en el tratamiento de la tuberculosis pleural (7). Los resultados son contradictorios en cuanto a su eficacia para mejorar los síntomas y resolver el derrame pleural, pero coinciden en que no reducen la frecuencia de complicaciones pleurales como la fibrosis (10,11,12). Un estudio controlado, doble ciego, realizado sobre un total de 197 pacientes infectados por el VIH con pleuritis tuberculosa desaconseja el uso de corticoides por falta de eficacia e incrementar el riesgo de sarcoma de Kaposi (13). En conclusión, no se disponen de datos suficientes para recomendar el uso sistemático de corticoides en el tratamiento de la tuberculosis pleural (13) (**C I**).

2.- La asociación de drenaje de la cavidad pleural mediante catéter y tratamiento antituberculoso eficaz no ha demostrado beneficio clínico adicional ni reduce la probabilidad de desarrollar una fibrosis pleural residual en casos de tuberculosis pleural no complicada (15).

3.- En un estudio controlado a doble-ciego el empleo de urokinasa en derrames pleurales tuberculosos localizados (100.000 UI de urokinasa disuelta en 150 cc de suero salino instilados diariamente en la cavidad pleural) se mostró potencialmente beneficioso para reducir el grado de fibrosis pleural residual (9) **(B I)**.

El tratamiento del empiema pleural tuberculoso requiere drenaje (frecuentemente quirúrgico) asociado a tratamiento antituberculoso cuya duración óptima no ha sido establecida **(B III)**.

3. TUBERCULOSIS GANGLIONAR

El tratamiento recomendado para la tuberculosis ganglionar es la pauta estándar de 6 meses que se ha mostrado tan eficaz como otras de mayor duración (16,17) **(A I)**. El drenaje o la punción aspiración pueden estar indicados en casos de adenopatías fluctuantes con riesgo de drenaje espontáneo. La extirpación quirúrgica sólo se realiza en casos excepcionales en los que existan dudas diagnósticas. En el curso del tratamiento es posible el incremento del tamaño de los ganglios linfáticos afectados, la aparición de fluctuación por acúmulo de caseum e incluso el crecimiento de otros nuevos sin que ello signifique necesariamente fracaso terapéutico (expansión paradójica). Este hecho puede verse en cualquier paciente, pero es más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que inician tratamiento antirretroviral como manifestación del síndrome de reactivación inmune. Aunque no hay estudios al respecto, los expertos opinan que este cuadro debe ser tratado con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día con dosis decreciente durante 1-2 semanas **(B III)**.

4. TUBERCULOSIS ÓSEA Y ARTICULAR

En principio, el bacilo de Koch puede afectar a cualquier zona del esqueleto. Ordenadas por orden de frecuencia podemos distinguir las siguientes localizaciones:

- 1.- Tuberculosis de la columna vertebral, tuberculosis espinal o mal de Pott: (40 % de los casos). Se comporta como una osteoartritis. En niños es típica la afectación de la columna torácica y en adultos la lumbar.
- 2.- Artritis de las grandes articulaciones de soporte: caderas y rodillas (18).
- 3.- Osteomielitis, otras afectaciones articulares, bursitis, tendinitis y piomiositis tuberculosas, todas ellas menos frecuentes.

El tratamiento de las localizaciones óseas y articulares no difiere significativamente del recomendado para otras formas de tuberculosis. Algunos ensayos clínicos han confirmado que las pautas cortas de 6 meses (19,20,21) **(A I)**. Sin embargo por motivos de penetración tisular y dificultad para controlar la respuesta microbiológica buena parte de los expertos se inclinan por prolongar el tratamiento hasta los 9 meses (5, 22) **(B III)**.

En general, la terapia adyuvante con corticoides no está recomendada **(D III)**, salvo en casos de respuesta paradójica con gran componente inflamatorio (22).

Todas las formas de tuberculosis osteoarticular pueden curar con medicación antituberculosa exclusivamente, la cirugía quedaría reservada para situaciones muy concretas. Los estudios randomizados son escasos y las actitudes recomendadas dependen en gran parte de la experiencia de los distintos equipos quirúrgicos (23).

En las localizaciones osteoarticulares diferentes a la columna vertebral serían indicación de cirugía la toma de muestras microbiológicas, el drenaje de abscesos, la descompresión de estructuras vitales como nervios, la sustitución articular en caso de articulaciones muy dañadas o la cirugía reparadora en caso de gran pérdida de tejido óseo. Se aconseja inmovilización de la articulación durante la fase aguda.

En la tuberculosis espinal las complicaciones neurológicas son las más temibles por la posibilidad de dejar secuelas permanentes. Los estudios disponibles sobre la idoneidad del tratamiento quirúrgico asociado a la quimioterapia antituberculosa son igualmente escasos y cada caso debería de ser individualizado. En un reciente metaanálisis basado en los datos obtenidos de 331 pacientes con tuberculosis espinal no se recomienda la cirugía de rutina en el tratamiento de la misma (24). La base del tratamiento de la mielopatía inicial con o sin afectación neurológica que aparece en la fase activa del mal de Pott continúa siendo la quimioterapia antituberculosa (19,25). La cirugía estaría indicada en casos de: 1.- Falta de respuesta al tratamiento antituberculoso adecuado, 2.- Deterioro neurológico progresivo o recurrente de causa compresiva, y 3.- Estabilización de la columna y prevención del desarrollo de cifosis y paraplejías tardías (5,26). La inmovilización mediante corsés ortopédicos estaría indicada en casos de afectación cervical, compresión medular o inestabilidad de la columna hasta que se plantee la cirugía.

5. PERICARDITIS TUBERCULOSA

La pericarditis es una localización poco frecuente de la tuberculosis pero con una mortalidad elevada (30-40 %) a pesar de un diagnóstico y tratamiento adecuado. El manejo óptimo de la enfermedad no está bien establecido y el diagnóstico etiológico en zonas con baja incidencia puede ser laborioso. El tratamiento tendría un doble objetivo: inicialmente disminuir los síntomas y evitar el acúmulo de líquido en la cavidad pericárdica disminuyendo el riesgo de taponamiento cardíaco y a más largo plazo evitar la constricción pericárdica. La pauta antituberculosa recomendada es la habitual de 6 meses utilizada para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y de la mayoría de las localizaciones extrapulmonares (**A II**). Un estudio doble ciego, prospectivo, randomizado realizado en Sudáfrica (27) demostró que el uso de corticoides disminuye el riesgo de muerte y la necesidad de pericardiocentesis repetidas para el control del derrame pericárdico, pero no tuvo influencia en el desarrollo de pericarditis constrictiva. El mismo autor realizó un segundo estudio (28) con igual metodología pero con pacientes más evolucionados, ya en estadio constrictivo, los esteroides acortaron el tiempo de resolución de los síntomas pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a mortalidad ni en la necesidad de pericardiectomía. A la vista de estos resultados se recomienda el uso de esteroides asociados al tratamiento antituberculoso (**A I**), incluyendo pacientes con infección por el VIH (29) (**B I**), a dosis de 60 mg al día de prednisona durante 4 semanas, seguidos de 30 mg durante 4 semanas, con descenso paulatino durante seis semanas más.

Respecto a las indicaciones de cirugía, la pericardiotomía subxifoidea es una técnica quirúrgica que evita el acúmulo de líquido pericárdico y, por tanto, de pericardiocentesis de repetición y permite la toma de biopsia pericárdica. El uso sistemático de drenaje quirúrgico abierto en lugar de pericardiocentesis de repetición en las pericarditis exudativas no ha mostrado beneficios en cuanto a mortalidad ni evolución a pericarditis constrictiva (27). La pericardiectomía estaría indicada cuando a pesar de un tratamiento con quimioterapia antituberculosa y corticoides la evolución es hacia una pericarditis constrictiva.

6. TUBERCULOSIS GENITOURINARIA

La tuberculosis genitourinaria es una forma relativamente poco común de tuberculosis que puede afectar a los riñones, uréteres, vejiga y órganos genitales. El tratamiento indicado es de 6 meses para todas las formas de tuberculosis genitourinaria (30,31) (**A II**). El tratamiento adyuvante con corticoides es un tema de debate en la literatura urológica para evitar la uropatía obstructiva en caso de afectación uretral, pero la evidencia científica es escasa (30) (**C III**).

Aunque la quimioterapia antituberculosa es la base del tratamiento ocasionalmente se requiere cirugía ablativa o reparadora. Las indicaciones serían: en caso de hidronefrosis e insuficiencia renal progresiva causada por obstrucción, el drenaje de la vía urinaria (mediante catéter o nefrostomía) debe de realizarse inmediatamente. La nefrectomía total o parcial está indicada en casos de riñones no funcionantes o escasamente funcionantes sobretodo si se acompaña de dolor intenso en flancos o hipertensión arterial. El drenaje de grandes abscesos tuboováricos (30), la histerectomía en caso de metrorragia que no responde a otras terapias, el tratamiento de la infertilidad de causa obstructiva y la cirugía reparadora en casos de afectación severa de la vejiga serían otras indicaciones. La nefrectomía no está indicada en tuberculosis renal no complicada.

7. TUBERCULOSIS MENÍNGEA

La tuberculosis del sistema nervioso central es la forma más grave de afectación tuberculosa. La mortalidad y las secuelas dependen directamente del estadio de la enfermedad (Tabla 6) y del momento del inicio del tratamiento correcto. La mortalidad de los pacientes en estadio III se sitúa entre el 50-75 %, en el estadio II es aproximadamente del 30 % y en el estadio I del 17 %. Además puede producir severas secuelas neurológicas en la tercera parte de los supervivientes a pesar de un tratamiento adecuado (32,33,34). La tuberculosis cerebral puede manifestarse de diversas formas: meningitis, tuberculoma, absceso cerebral, tuberculosis miliar cerebral, encefalopatía tuberculosa y vasculopatía tuberculosa.

El tratamiento de la afectación tuberculosa del sistema nervioso central debería de iniciarse tan pronto como sea posible con una combinación de medicamentos bactericidas que atraviesen la barrera hematoencefálica. La pauta recomendada consistiría en 2 meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida ± etambutol a dosis habituales. Pasados los dos primeros meses se suspende la pirazinamida y el etambutol y se mantienen la isoniácida y rifampicina durante 7-10 meses más (35) (**B II**), si bien la duración óptima del tratamiento no ha sido determinado mediante estudios clínicos randomizados. La isoniácida, rifampicina, estreptomycin, quinolonas y capreomicina se encuentran disponibles por vía parenteral para aquellos casos en que no sea posible el uso de la vía enteral por vómitos o disminución del nivel de consciencia. Los fármacos antituberculosos que mejor atraviesan la barrera hematoencefálica independientemente de su grado de inflamación son la isoniácida, pirazinamida, cicloserina y etionamida. La rifampicina, etambutol y

aminoglucósidos penetran poco, sólo en la fase inflamatoria (35). Entre las quinolonas penetran mejor el pefloxacino y el ofloxacino que el ciprofloxacino que alcanza el 39 % de las concentraciones plasmáticas en presencia de inflamación meníngea.

Durante décadas se han investigado posibles terapias adicionales que mejoren el pronóstico de la tuberculosis meníngea. De ellos, los corticoides ha sido los fármacos más empleados por su potente acción antiinflamatoria. Se han realizado múltiples estudios controlados sobre el empleo de corticoides para mejorar la respuesta del tratamiento antituberculoso, la mayoría de ellos muestran beneficio en cuanto a reducción de la mortalidad y de las secuelas neurológicas (7, 36). Sin embargo es difícil extraer conclusiones definitivas debido a sus limitaciones metodológicas. La *American Thoracic Society* y los CDC en junio del 2003 recomiendan el empleo de corticosteroides en todos los pacientes con meningitis tuberculosa, principalmente aquellos con disminución del nivel de consciencia (5). Con posterioridad, ha sido publicado un estudio controlado, doble ciego realizado en Vietnam (37) que incluye un total de 575 pacientes, de los que 271 recibieron tratamiento antituberculoso y placebo y 274 tratamiento antituberculoso y dexametasona. Los autores concluyen que el empleo de corticosteroides disminuye la mortalidad en pacientes mayores de 14 años con meningitis tuberculosa independientemente del grado de severidad de la enfermedad, disminuye los efectos secundarios de la medicación, pero no disminuye la morbilidad. Hasta en el 20 % de los casos de meningitis tuberculosa pueden aparecer o crecer tuberculomas cerebrales durante las primeras semanas o meses en el contexto de un síndrome de respuesta paradójica sin que necesariamente signifique fallo terapéutico. La cirugía quedaría reservada para el tratamiento de: empiema intracraneal tuberculoso, hidrocefalia, tuberculomas y drenaje de abscesos.

7.1 Resumen de las indicaciones de corticoides en la meningitis tuberculosa

- Indicaciones: Todas las circunstancias.
- Grado de evidencia: en estadio II y III: **(A I)**, en estadio I: **(B I)**.
- Dosis: Adultos: Prednisona 1 mg/kg/día o dexametasona: 8-16 mg/día.
Niños: prednisona: 1-4 mg/kg/día o dexametasona: 8mg/día (0,3-0,6 mg/kg/día).
- Duración del tratamiento esteroideo: 3-6 semanas a dosis plena, posteriormente disminuir en 2-4 semanas.

8. LOCALIZACIONES INTRABDOMINALES

La tuberculosis puede afectar a cualquier órgano intrabdominal, aunque los más frecuentes son el peritoneo y la unión ileocecal (38). En los pacientes infectados por el VIH con diseminación de la enfermedad tuberculosa, la afectación ganglionar intrabdominal es frecuente. Otras posibles localizaciones son: mesenterio, abscesos en órganos sólidos como el páncreas, hígado, músculo psoas o incluso producir insuficiencia suprarrenal por destrucción glandular. Un sólo estudio randomizado sobre el tratamiento de la tuberculosis intrabdominal concluye que la pauta estándar de 6 meses es tan eficaz como una de 12 meses (39) **(B I)**. La cirugía juega un papel importante en el drenaje de abscesos, permite además la toma de muestras microbiológicas, si es posible por vía percutánea mediante catéter. La perforación y la obstrucción son otras indicaciones de cirugía. No hay datos para recomendar los corticoides salvo en el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal (40).

Bibliografía

1. Golden MP, Vikram HR Extrapulmonary tuberculosis : An overview. *Am Fam Physician*. 2005; 72:1761-7.
2. Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *CID*. 2000; 31:633-9.
3. Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA*. 2005; 293:2776-84.
4. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med*. 2001; 345:189-200.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. 2003; 52(Nº RR 11): 1-77.
6. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. 2000; 161:1376-95.
7. Dooley DP, Carpenter JL. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: A critical reappraisal of the literature. 1997; 25: 872-87.

8. Colbert N, Lemaire F, Trunet P, Carlet J, Lange F, Rapin M. A rare cause of acute respiratory distress syndrome in adults: acute disseminated pulmonary tuberculosis. Four cases. *Nouv Presse Med.* 1981;10:3049-52.
9. Seung-Min Kwak, Chan-Sup Park, Jae-Hwa Cho, Jeong-Seon Ryu, Sei-Kyu Kim, Joon Chang, Sung-Kyu Kim. The effects of urokinase instillation therapy via percutaneous transthoracic catheter in loculated tuberculous pleural effusion: A randomized prospective study. *Yonsey Med J.* 2004; 45: 822-8.
10. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk M, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest.* 1996;110:333-8.
11. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Chest.* 1988;94:1256-9.
12. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopa R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. 1995; *Thorax.* 1995; 50:1305-7.
13. Elliott AM, Luzze H, Quigley MA, Nakiyingi JS, Kyaligonza S, Namujju PB, Ducar C, Ellner JJ, Whitworth JA, Mugerwa R, Johnson JL, Okwera A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis.* 2004; 190: 869-78.
14. Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001876.
15. Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomized study. *Thorax.* 2003; 58:149-51.
16. Jawahar MS, Sivasubramanian S, Vijayan VK, Ramakrishnan CV, Paramasivan CN, Selvakumar V, Paul S. Short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *BMJ.* 1990; 301:359-62.
17. Campbell IA, Ormerod LP, Friend PA, Jenkins R, Prescott J. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med.* 1993;87:621-3.
18. Farer LS, Lowell AM, Meador MP. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol.* 1979; 109: 205-17.
19. 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.
20. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in the ambulatory treatment of spinal tuberculosis: results at three years of a study in Korea. *J Bone Joint Surg Br.* 1993; 75:240-8.
21. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A controlled trial of six-month and nine-month regimens of chemotherapy in patients undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine in Hong Kong. *Tubercle.* 1986; 67:243-59.
22. Gardam M, Lim S. Mycobacterial osteomyelitis and arthritis. *Infect Dis Clin N Am.* 2005; 19: 819-30.
23. Ghadouane M, Elmansari O, Bousalmame N, Lezrek K, Aouam H, Moulay I. Role of surgery in the treatment of Pott's disease in adults. Apropos of 29 cases. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1996; 82:620-8.
24. Jutte PC, Van Loenhout-Rooyackers JH. Routine surgery in addition to chemotherapy for treating spinal tuberculosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004532.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD004532.pub2.
25. Patisson PR. Pott's paraplegia: an account of the treatment of 89 consecutive patients. *Paraplegia.* 1986; 24:77-91.
26. Jain AK. Treatment of tuberculosis of the spine with neurologic complications. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 398:75-84.
27. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet.* 1988;2:759-64.
28. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM.* 2004; 97:525-35.

29. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. 2000; 84:183-8.
30. Stark CP, Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J Surg*. 1997; 21:505-10.
31. Skutil V, Varsa J, Obsitkit M, Six-month chemotherapy for urogenital tuberculosis. *Eur Urol*. 1985; 11:170-6.
32. Girgis NI, Sultan Y, Farid Z, Mansour MM, Erian MW, Hanna LS, Mateczun AJ. Tuberculous meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3-Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 58:28-34.
33. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, Mert A, Saltoglu N, Dokmetas I, Felek S, Sunbul M, Irmak H, Aydin K, Kokoglu OF, Ucmak H, Altindis M, Loeb M. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002; 6:64-70.
34. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas RC, Mizch AM, Tuberculous meningitis: a 30 year review. *Clin Infect Dis*. 1993; 77: 987-94.
35. Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit*. 2004; 10: RA215-29.
36. Coyle PK. Glucocorticoids in central nervous system bacterial infection. *Arch Neurol*. 1999; 56:796-801.
37. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Nguyen HD, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniewska K, White NJ, Tran TH, Farrar JJ. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004; 351:1741-51.
38. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004; 120:305-15.
39. Balasubramanian R, Nagarajan M, Balambal R, Tripathy SP, Sundararaman R, Venkatesan P, Paramasivam CN, Rajasambandam P, Rangabashyam N, Prabhakar R. Randomised controlled clinical trial of short course chemotherapy in abdominal tuberculosis: a five-year report. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997; 1:44-51.
40. Kelestimir F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27:380-6.

IV. TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

La tuberculosis resistente a fármacos (TB-R) es un problema clínico y epidemiológico de amplia distribución mundial, elevada morbi-mortalidad, y supone una dificultad añadida para el control sanitario de la enfermedad (1).

La existencia de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) con resistencia a fármacos es un fenómeno natural que está presente en toda población bacilar, pero un tratamiento adecuado impide su desarrollo, de ahí que se considere que la TB-R es consecuencia de un mal manejo de la enfermedad y por tanto hay una cierta responsabilidad del sistema sanitario en el que se presente (2, 3). La tuberculosis resistente a múltiples drogas o multirresistente (TB-MR) se refiere a la enfermedad producida por cepas resistentes a dos o más fármacos de primera línea, habitualmente Isoniacida y Rifampicina.

La resistencia puede ser primaria si el paciente no ha recibido tratamiento antituberculoso previo, y secundaria o adquirida cuando ya se ha realizado éste o se está recibiendo en el momento de detectarse la resistencia.

En las últimas décadas, coincidiendo con la aparición de la epidemia de VIH/SIDA en el mundo, se asistió a un aumento en el número de casos declarados de tuberculosis en países donde se había apreciado una disminución progresiva de las tasas de la enfermedad, y se comunicaron brotes producidos por cepas altamente resistentes en instituciones cerradas como hospitales, prisiones, residencias etc. afectando tanto a pacientes como al personal sanitario, con mayor frecuencia entre enfermos de VIH/SIDA y con una evolución fatal en un elevado porcentaje de casos (4-7).

La aparición de los casos de tuberculosis resistente dificulta la curación y el control de la enfermedad por precisar un tratamiento que requiere el empleo de un mayor número de fármacos, con frecuentes efectos adversos (8).

1. EPIDEMIOLOGIA

Es difícil obtener una información exacta de la frecuencia global de la TB-R y TB-MR, ya que no se realizan sistemáticamente cultivos ni estudios de sensibilidad en todos los casos de la enfermedad, sobre todo en las zonas donde con más frecuencia aparece. A pesar de estas limitaciones, de los estudios de vigilancia epidemiológica realizados periódicamente por la OMS, y más concretamente de su último informe de 2005 tenemos los siguientes datos (8):

1.1 Casos nuevos

Entre casos nuevos de TB, la prevalencia de la resistencia a algún fármaco de primera línea es del 10.2 % de media, oscilando desde el 0% de algunos países europeos al 57.2% de Kazakistan.

La prevalencia de resistencia a un único fármaco fue del 7.7% (rango 0- 27 %).

La prevalencia media de resistencia a algunos fármacos en particular fue: Estreptomina, 6.3 %; Isoniacida, 5.6 %; Rifampicina, 1.4 % y Etambutol, 0.8 %.

La prevalencia de TB-MR fue del 1.1 % de media, con valores que oscilaban entre el 0-14,4%.

1.2 Casos tratados previamente

Entre casos ya tratados de TB, la prevalencia media de resistencia a algún fármaco es del 18.4 %; la prevalencia de resistencia a un único fármaco fue del 8.7%; la de resistencia a más de dos drogas fue del 4.5%, y la prevalencia media de TB-MR fue del 7 %.

La TB-MR es un problema grave en los países del este de Europa que conlleva el riesgo de poner en circulación cepas con elevada resistencia a fármacos que pueden extenderse a otros países por los fenómenos migratorios. En algunos países africanos la prevalencia es baja, lo cual traduce la carencia de medios farmacológicos para tratar la tuberculosis y hace que no se seleccionen cepas resistentes.

En España la tasa de resistencia primaria global es del 4.6%, con una resistencia a INH del 3%, a la RIF del 0.55% y multirresistencia primaria del 0.37%, oscilando la resistencia adquirida entre el 11 y el 45 % según las regiones. Estas cifras son inferiores a la global de los países de Europa occidental y Estados Unidos y no se objetiva aumento de la resistencia primaria ni adquirida, ni hay diferencias estadísticamente significativas entre población VIH/SIDA y no coinfectados (9).

2. FACTORES PREDISPONENTES

El desarrollo de TB-R se ve favorecido por un tratamiento inadecuado de la enfermedad, bien por errores en la prescripción, utilización de un número insuficientes de antibióticos, uso de dosis subterapéuticas, duración inadecuada o por una incorrecta cumplimentación por parte del paciente. Es más probable si el tratamiento no ha sido directamente observado (DOT), si existen lesiones con una alta población bacilar, como ocurre en las lesiones cavitadas pulmonares extensas o hay un trastorno intestinal que dificulta la absorción de la medicación (10-12).

Debe de sospecharse la posibilidad de resistencia cuando:

- Ha habido exposición a casos de TB-R.
- El paciente con TB procede de un área geográfica donde hay una alta prevalencia de cepas resistentes.
- Se ha hecho tratamiento para una TB activa en régimen de autoadministración no supervisado y se produce una recidiva.
- Persistencia de los cultivos microbiológicos positivos más allá de los 3-4 primeros meses.
- Pacientes con enfermedad activa que han realizados múltiples tratamientos previos de forma irregular.

3. DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE

El éxito del tratamiento de la TB-R va a depender de realizar un diagnóstico precoz cuando exista una sospecha fundada, de la administración de un tratamiento eficaz durante un tiempo suficiente y de la adopción de medidas necesarias para que éste se realice correctamente.

La sintomatología clínica y las características radiológicas no son diferentes de la TB producidas por cepas sensibles. La TB-MR suele tener un curso muy prolongado y los pacientes han sido tratados con un número elevado de fármacos previamente y las cepas suelen ser resistentes a varias drogas de primera línea (10,11,13,14). Las lesiones cavitadas pulmonares son dos veces más frecuentes en los casos de TB-MR (15). Los coinfectados con VIH/SIDA pueden presentar un curso más rápido, alta tasa de transmisión y una elevada mortalidad a corto plazo (5).

Al diagnóstico de la TB-R se llega tras recoger y procesar muestras clínicas adecuadas para cultivo y estudios de sensibilidad microbiológica.

Las mejoras en las técnicas de cultivo (medios líquidos) y en el diagnóstico molecular (amplificación de ácidos nucleicos por PCR, análisis de polimorfismos RFLP) han permitido diagnosticar con más rapidez los casos producidos por cepas resistentes (16).

El método de las proporciones en medio sólido se ha propuesto como referencia por la OMS para el estudio de la sensibilidad a todas las drogas antituberculosas, excepto pirazinamida en cuyo caso el BACTEC radiométrico es el de referencia (20). Con el método de proporciones se requiere más de 6 semanas para tener los resultados por lo que se recomienda un estudio inicial de sensibilidad con cultivo en medio líquido (BACTEC ó similar), estando los resultados disponibles en la mitad de tiempo.

La sensibilidad a drogas de segunda línea precisa de una gran experiencia en la valoración de los resultados obtenidos y se realizará si hay resistencia a rifampicina o a dos o más drogas (17). Los estudios de sensibilidad frente a drogas de segunda línea no se hacen sistemáticamente por su dificultad, coste y poca exactitud, siendo una excepción kanamicina y las fluorquinolonas.

Las técnicas de análisis por RFLP pueden determinar el origen clonal de los organismos responsables de brotes (4, 18, 19).

Es fundamental recoger una historia detallada de todos los tratamientos realizados, las asociaciones, duración de la toma de cada antimicrobiano y recuperar los estudios de sensibilidad previos si se hubieran realizado.

4. BASES DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE

En la práctica nos podemos encontrar ante alguna de estas dos situaciones:

- Pacientes que nunca han recibido tratamiento y tienen o pueden tener una TB-R.

- Pacientes que ya han realizado uno o más tratamientos y tienen que ser tratados de nuevo por enfermedad activa. Esta situación es la más frecuente y más compleja de tratar (21).

El paciente con TB, y sospecha de haber sido infectado por una cepa resistente, debe ser tratado inicialmente con la pauta estándar de 4 drogas, realizándose estudio de sensibilidad a drogas de primera línea. Si se confirma resistencia pero el curso inicial ha sido bueno, puede mantenerse la misma pauta, ya que hasta un 20-50% de los pacientes con resistencia se curan con la pauta estándar (22). Si la respuesta clínica no ha sido favorable debe interrumpirse el tratamiento inicial y emplear un nuevo régimen.

El tratamiento empírico inicial de la tuberculosis en áreas de alta prevalencia de TB-MR requiere el tratamiento estándar y añadir al menos dos fármacos más que aseguren recibir 4 drogas a las que haya sensibilidad, lo cual requiere un régimen de 6 drogas, hasta disponer de los estudios microbiológicos (3).

Un buen régimen de re-tratamiento con drogas de segunda línea requiere 3 ó 4 antibióticos que nunca haya recibido el paciente, debiendo de tomarlo durante 18-24 meses cuando no se puedan utilizar isoniacida ni rifampicina, siendo suficiente 12 meses si algunas de ellas se pueden emplear.

Cuando haya resistencia a isoniacida y rifampicina (multirresistencia) siempre se recomienda un aminoglucósido parenteral durante 6 meses y una quinolona, alcanzándose un porcentaje de curaciones con tratamiento médico exclusivamente del 85%.

El tratamiento debe de realizarse bajo observación directa (DOT), ya que esta estrategia ha significado una mejora en los resultados al disminuir el número de fracasos terapéuticos.

Algunos cuestionan la necesidad de utilizar más de 4 fármacos con sensibilidad demostrada en el tratamiento de la TB-MR, ya que los resultados utilizando regímenes con menor número de ellos no han demostrado ser inferiores en eficacia y la tolerancia es mejor (21).

4.1 Puntos clave para el tratamiento de la TB-MR (17,21)

- El tratamiento debe de ser planificado por personal experto en el manejo de las drogas de segunda línea.
- Es preciso obtener una historia detallada de los fármacos utilizados con anterioridad.
- Confirmar la sensibilidad a fármacos de primera línea de la cepa aislada.
- Combinar un mínimo de 3 ó 4 drogas nunca utilizadas previamente.
- Utilizar el máximo de drogas bactericidas con dianas bacterianas diferentes.
- Siempre incluir un aminoglucósido inyectado o capreomicina.
- Considerar las posibles resistencias cruzadas. La resistencia a rifampicina implica resistencia cruzada a rifabutina y rifapentina salvo raras excepciones. No hay resistencia cruzada entre estreptomina y otros aminoglucósidos pero si entre amikacina y kanamicina.
- La duración mínima del tratamiento es de 18 meses si no se utiliza rifampicina ni isoniacida o de 12 meses cuando se utilizan algunas de ellas.
- Nunca utilizar un régimen de administración intermitente cuando se trata una TB por cepas resistentes salvo para los agentes inyectables tras un periodo inicial de 2-3 meses de administración diaria.
- Los pacientes deben ser sometidos a una estrecha supervisión.
- Nunca añadir solo una droga a un régimen que haya sido ineficaz.

No hay ensayos controlados que estudien las distintas opciones del tratamiento de la TB-MR y las pautas se basan en una combinación de recomendaciones generales, extrapolaciones y opiniones de expertos (**B III**). La duración del tratamiento se recomienda que sea más prolongada en pacientes con infección por el VIH.

El tratamiento se debe iniciar en el hospital para vigilar su tolerancia y la aparición de efectos adversos (3).

La duración de la administración de amikacina o capreomicina es de unos seis meses aunque puede ser más de un año con una monitorización cuidadosa de niveles farmacológicos, vigilando la función renal y la función del 8º par.

4.2 Pautas de tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente (17)

En la tabla 7 se muestran algunas de las recomendaciones de tratamiento en caso de resistencia y multiresistencia.

5. FARMACOS DE SEGUNDA LINEA (TABLA 8)

Aminoglucósidos.- Se suelen administrar en dosis diarias, o dos o tres veces en semana, habiendo resistencia cruzada entre kanamicina y amikacina, pero es rara entre los otros agentes de la clase. Cuando no se toleren por vía intramuscular pueden administrarse intravenosos. Pueden producir nefrotoxicidad u ototoxicidad.

Capreomicina.- Es un agente inyectable de segunda línea usado en pacientes con TB-R sensibles a este fármaco, que se administra en dosis única diaria 5-7 días en semana y se reduce a 2-3 veces en semana tras los primeros 2-4 meses ó tras negativizar cultivos, dependiendo de la potencia de los demás fármacos que se utilicen.

Fluorquinolonas.- Tienen una importante actividad contra *M. tuberculosis* y se utilizan en el tratamiento de la TB-MR. Moxifloxacino es la que tiene mayor actividad, seguido de gatifloxacino, levofloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino. Moxifloxacino tiene un efecto bactericida temprano, se tolera bien y las complicaciones son raras, describiéndose tenosinovitis y los trastornos de conducción cardiacos. El uso de quinolonas puede ser un factor predictivo de respuesta favorable que conlleva mejor supervivencia (14).

Otros agentes de segunda línea.- Son menos activos y tienen más efectos adversos:

Etionamida y Protionamida: Pueden provocar importantes trastornos gastrointestinales, hepatitis, reacciones neurológicas e hipotiroidismo, ginecomastia, alopecia e impotencia. Cuando hay resistencia a isonicida por mutación en el gen inhA hay asociada resistencia a etionamida.

PAS: Es un fármaco antituberculoso antiguo que interfiere con el metabolismo del folato, se tolera mal por alteraciones gastrointestinales y recientemente se ha aprobado una presentación con cubierta entérica y una mejor tolerancia.

Cicloserina: Tiene efectos adversos psicológicos, ansiedad y depresión. La piridoxina administrada conjuntamente, a dosis de 50 mg por cada 250 mg de cicloserina reduce el riesgo de neurotoxicidad.

Linezolid: Tiene una gran actividad in vitro contra *M. tuberculosis* y ocasionalmente se ha usado en casos de cepas con elevada resistencia. Hay que vigilar la aparición de polineuropatías. La principal limitación para su uso en el tratamiento de la tuberculosis es la toxicidad acumulativa y por ello en ficha técnica se recomienda que la duración máxima del tratamiento sea de 28 días.

Amoxicilina-Clavulánico: Tiene actividad contra MT pero las CMI son elevadas.

Nuevos macrólidos: azitromicina y claritromicina: En base a su actividad frente a *M. avium* ha habido interés por su eficacia potencial contra *M. tuberculosis*. Las CMI son bastante elevadas en relación a las concentraciones séricas alcanzables.

Interferon gamma: Se ha usado en aerosol cuando no ha habido otros recursos terapéuticos. Administrando la forma recombinante, 500 mcg tres veces por semana durante un mes, se ha comprobado una reducción de la población bacilar tras finalizar el tratamiento en un estudio de 5 pacientes (23).

Se encuentran en evaluación nuevos fármacos con actividad frente a *M. Tuberculosis*, como TMC-207 una diarylquinolina y el SQ-09 un análogo del etambutol. TMC-207 es bactericida contra aislados sensibles y resistentes de MT actuando sobre la ATP sintetasa del germen. El SQ-109 es activo contra cepas resistentes actuando a nivel intracelular y es tan efectivo como etambutol a una dosis 1/1000 inferior (24).

6. PAPEL DE LA CIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE LA TB RESISTENTE

No existen estudios randomizados donde se analice el papel de la cirugía en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y afectación pulmonar extensa, y hay publicaciones que apuntan en el sentido de contribuir a la curación de la enfermedad, al reducir la carga de bacilos tras la resección de lesiones pulmonares, sobre todo cuando hay resistencia a múltiples drogas y lesiones localizadas (14). Podría estar indicada la cirugía en casos de TB-MR con enfermedad localizada, cuando a pesar de un tratamiento adecuado se mantienen positivos los cultivos más de 3 meses ó cuando la cepa aislada es resistente a todos los fármacos de primera línea, circunstancias que se asocian a un peor pronóstico.

Se precisa una reserva de capacidad respiratoria suficiente y en el que caso de que se opte por la cirugía, el tratamiento médico concomitante hay que prolongarlo igualmente durante 18-24 meses, utilizando drogas a las que se haya

demostrado susceptibilidad. Debe de ser realizado por equipos con experiencia y tras un tratamiento médico durante 1-3 meses antes del procedimiento (**B III**).

7. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE

Los resultados del tratamiento de la TB-MR se han evaluado en algunos estudios de revisión y se ha comprobado que entre pacientes sin infección VIH/SIDA se puede conseguir entre 83-96% de respuesta clínica, aunque el número de los que tienen que interrumpir el tratamiento por efectos adversos es elevado (17-73%) y muchos no completan el mismo (10-12,15).

Los pacientes con TB-MR han sido tratados previamente con una media de 5 ó 6 fármacos (11,13, 14) y se asocian a malos resultados terapéuticos un hematocrito bajo y un bajo índice de masa corporal (12). También los pacientes de más edad, el haber utilizado un mayor número de fármacos previamente, la resistencia a ofloxacino y una baja frecuencia de uso del mismo, se han asociado a peores resultados (10). La inclusión de pirazinamida y etambutol en un régimen cuando el aislado es sensible, mejora el porcentaje de curaciones (12).

La mortalidad oscila entre el 4-22% en series de pacientes (10-15) siendo más elevadas en los brotes descritos en pacientes con infección VIH/SIDA (4-7, 25) que alcanzaban más del 80% de los casos, y que ocurrían en las primeras semanas tras el diagnóstico, a veces antes de recibir los resultados de sensibilidad microbiológica.

Con unas medidas de control eficaces, un abordaje terapéutico adecuado y temprano, se ha logrado disminuir la incidencia y la mortalidad de la enfermedad de forma significativa (14,25).

Los pacientes con TB-MR que fracasen deben de ser retratados tras una revisión detallada de los fármacos empleados previamente. Hay que considerar que cualquier agente tomado más de 30 días es probable que tenga menos eficacia. Un régimen empírico de retratamiento debe de incluir al menos 4 drogas que probablemente sean efectivas, una de ellas un agente parenteral. Debe de confirmarse la sensibilidad con un estudio microbiológico adecuado. Por otra parte si hay una alta posibilidad de recaída y la enfermedad está localizada, puede estar indicada la cirugía. Es conveniente que los tratamientos se inicien en el hospital, y si es preciso con aislamiento prolongado en hospitales especializados, y continuar en un régimen de tratamiento supervisado por personal muy experto en los mismos, que esté familiarizado con los efectos adversos de los mismos.

Bibliografía

1. Sneider DE, Castro KG. The global threat of Drug-Resistant Tuberculosis. *N Eng J Med.* 1998; 338:1689-90.
2. David HL. Drug-resistance in *M.tuberculosis* and other mycobacteria. *Clin Chest Med.* 1980; 1: 227-30.
3. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Eng J Med.* 1993; 329:784-91.
4. Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med.* 1992; 326: 1514-21.
5. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons-Florida and New York, 1988-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991; 40: 585-91.
6. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A et al. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Eng J Med.* 1993; 328: 521-6.
7. Multidrug-resistant outbreak on an HIV ward- Madrid, Spain 1991-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996; 45:330-3.
8. World Health Organization. Antituberculous Drug Resistance in the World, Report Number 3. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2005.
9. De March Ayuela P. Resistencia a los fármacos antituberculosos en España. Evolución e influencia del virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2001;117: 59-63.
10. Telzak EE, Sepkowitz K, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Eng J Med.* 1995; 333: 907-11.
11. Tahaoglu, Torun T et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Eng J Med.* 2001; 345: 170-4.

12. Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Eng J Med*. 2003; 348: 119-28.
13. Globe M, Iseman MD, Madsen LA et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Eng J Med*. 1993; 328:527-32.
14. Chan ED, Laurel V, Strand MJ et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:1103-9.
15. Granich RM, Oh P, Lewis B, Porco TC, Flood J. Multidrug Resistance among persons with tuberculosis in California, 1994-2003. *JAMA*. 2005; 293: 2732-9.
16. Cingolani A, Antinori A, Sanguinetti M et al. Application of molecular methods for detection and transmission analysis of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance in patients attending a reference hospital in Italy. *J Infect Dis*. 1999; 179: 1025-9.
17. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167: 603-62.
18. Small PM, Hopwell PC, Singh PS et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco- A population-based study using conventional and molecular methods. *N Eng J Med*. 1994; 330:1703-9.
19. Alland D, Kalkut GE, Moss AR et al. Transmission of tuberculosis in New York City- Analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Eng J Med*. 1994; 330: 1710-6.
20. Mitchison DA, Drug resistance in tuberculosis. *Eur Respir J*. 2005; 25: 181-5.
21. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J*. 2005; 25: 928-36.
22. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. *JAMA*. 2000; 283 :2537-45.
23. Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet*. 1997; 349: 1513-5.
24. Villarino ME, Bliven EE, Back to the future: Where now for antituberculosis drugs?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24: 69-70.
25. Waisman JL, Palmero DJ, Güemes-Gurtubay JL, et al. Evaluación de las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de tuberculosis multirresistente asociada a sida en un hospital hispanoamericano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24: 71-6.
26. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society (ATS), Centers for Disease control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Pediatrics (AAP). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:S221.
27. Zinder DE, Castro KG. The global threat of drug-resistant tuberculosis. *N Eng J Med*. 1998; 23: 1689-90.

V. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

La coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) incrementa significativamente el riesgo de desarrollo de la tuberculosis (TB) (1-3). De este modo en áreas con alta prevalencia de infección por el VIH, especialmente África subsahariana, se ha comprobado un gran incremento del número de casos de TB (4). La relación entre infección por el VIH y TB es tan estrecha que se aconseja evaluar la posibilidad de infección por el VIH en todo pacientes con TB (5).

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha modificado de forma sustancial el pronóstico de la infección por el VIH haciendo disminuir de forma notable la incidencia de infecciones oportunistas y la mortalidad por Sida (6,7). Sin embargo la incidencia de TB en países como España continúa siendo elevada debido a que con frecuencia los pacientes infectados por el VIH presentan otros factores de riesgo para el desarrollo de TB como consumo de drogas, marginalidad social y estancia en prisiones.

1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA TB EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Los objetivos del tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH son los mismos que para pacientes sin infección por el VIH; reducir lo más rápidamente posible el número de bacilos para controlar la enfermedad, prevenir la adquisición de resistencias y eliminar los bacilos persistentes para evitar las recaídas una vez finalizado el tratamiento.

2. ¿CÓMO TRATAR LA TB EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH?

En la actualidad se dispone del nivel de evidencia suficiente para poder afirmar que la pauta estándar de tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH tiene la misma eficacia (medida tanto en tasa de control de la enfermedad como en tiempo de negativización de los cultivos) que en pacientes no infectados (12-18). Por tanto las recomendaciones en cuanto a regímenes de tratamiento de la TB realizadas para pacientes no infectados por el VIH son aplicables a pacientes infectados por el retrovirus.

Rifabutina (Rb) es una rifamicina con CMI frente a *M. tuberculosis* inferior y vida media plasmática superior que la de R. Diversos estudios han demostrado que su eficacia en el tratamiento de la TB es equivalente a la de R (9-11). Sin embargo no se disponen en la actualidad de asociaciones galénicas de fármacos antituberculosos que incluyan rifabutina, por lo que su uso aumenta la complejidad y dificulta la realización del tratamiento al aumentar el número de fármacos y comprimidos, lo que puede disminuir la adherencia al mismo y posibilita la realización de monoterapias y con ello el desarrollo de mutantes resistentes. Por todas estas razones consideramos que regímenes basados en R deben ser considerados preferenciales en el tratamiento de la tuberculosis y que regímenes basados en Rb deben ser considerados como alternativos a los anteriores. Una ventaja de Rb sobre R es su menor capacidad inductora sobre el citocromo P-450, lo que provoca que las interacciones farmacocinéticas con diversos antirretrovirales sean menores.

En pacientes en los que el uso de rifamicinas se encuentre contraindicado por alguna razón (resistencias, toxicidad, decisión médico/paciente de no poner en riesgo un TAR eficaz), se recomienda la asociación de isoniazida, pirazinamida y etambutol, con o sin estreptomina. Estos regímenes se asocian a altas tasas de recaídas por lo que en estos casos la duración del tratamiento deberá ser de al menos un año.

3. ¿CUANTO DEBE DURAR EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH?

No disponemos de ensayos clínicos comparativos que permitan precisar cual es la duración óptima del tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Los datos disponibles derivan de estudios no diseñados para precisar esta cuestión y ofrecen resultados a veces discrepantes. De este modo las recomendaciones realizadas por organismos oficiales en cuanto a la duración del tratamiento de la tuberculosis no son homogéneas. Así, mientras las guías de práctica clínica anglosajonas recomiendan que en pacientes infectados por el VIH la duración del tratamiento en general no debe diferir de la recomendada para pacientes no infectados, es decir 6 meses (19,20), las guías realizadas en nuestro país recomiendan que la duración del tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH debe ser 9 meses (21), recomendación compartida también por algunos expertos (17,22)

En pacientes con TB la respuesta inicial al tratamiento y el tiempo de negativización de los cultivos de esputo parecen ser equiparable para pacientes infectados y no infectados por el VIH (12,15,23). Sin embargo los datos relativos a las

tasas de recidivas (recurrencia de la TB después de completar con éxito un tratamiento adecuado) tras un tratamiento anti-TB de 6 meses no son homogéneos. En un estudio realizado en Zaire en el que 307 pacientes con TB (124 infectados por VIH y 183 no infectados) fueron tratados con una pauta de 6 meses de tratamiento, la tasa de recidiva tras un período de seguimiento de 12 meses fue del 9% entre pacientes infectados por el VIH y 5,3% entre los no infectados (24). Esta mayor tasa de recidivas en pacientes infectados por el VIH también ha sido observada en otros estudios (25). Por el contrario en un estudio similar realizado en Costa de Marfil en el que 300 pacientes con TB (106 infectados por VIH y 194 no infectados) fueron tratados con una pauta de 6 meses de tratamiento, la tasa de recidiva tras un período de seguimiento de 18 meses fue la misma (3%) entre pacientes infectados y no infectados por el VIH (26). Una importante limitación de estos estudios es que no fueron diseñados para distinguir entre recidiva y reinfección. Además del posible incremento de las tasas de recidivas en relación a pacientes no infectados por el VIH con regímenes de tratamiento de 6 meses, existen otros argumentos que apoyan que la duración del tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH debe ser mayor de 6 meses. En un estudio en el que pacientes con TB fueron tratados durante 9 meses las tasas de recidiva de la TB resultaron equiparables entre pacientes infectados y no infectados por el VIH (29). Dos estudios observacionales comprobaron que la tasa de recidivas de la TB en pacientes infectados por VIH era mayor en pacientes que recibieron 6 meses de tratamiento que en los que recibieron 9 meses (27,28). En una revisión de la tasa de recidivas de TB realizada en 47 estudios prospectivos se observó que la duración del tratamiento era un factor relacionado con la misma (30).

En esta situación, y pese a los argumentos anteriores, la Guías Británicas de tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH y la guía de la ATS-IDSA-CDC (19,20) recomiendan una duración del tratamiento de 6 meses, ampliando el tiempo de tratamiento a 9 meses en las siguientes situaciones:

- 1.- Pacientes con tuberculosis pulmonar producida por microorganismos sensibles en los que el tiempo de negativización de los esputos sea superior a 2 meses.
- 2.- Pacientes que no hayan incluido pirazinamida en la fase inicial del tratamiento,
- 3.- Pacientes con TB del SNC (en estos casos se recomienda un período de tratamiento de 12 meses). Contrariamente a ello, las guías de práctica clínica españolas consideran que el tiempo de tratamiento en todo paciente infectado por el VIH debe ser de 9 meses. Esta recomendación probablemente podría no estar justificada en pacientes infectados por el VIH con buena situación inmunológica, en pacientes infectados por el VIH no inmunodeprimidos en los que la TB tiende a desarrollarse de forma equiparable a la de la población no infectada (31).

En nuestra opinión, en ausencia de un estudio randomizado que compare la eficacia de regímenes de 6 y 9 meses de duración, no es posible realizar recomendaciones firmes en cuanto a la duración del tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH, y en tanto no dispongamos de datos más concluyentes, creemos que se debe adoptar una actitud más conservadora e incrementar el tiempo de tratamiento a 9 meses en todo paciente infectado por el VIH con situación de inmunocompromiso, especialmente en aquellos que presenten cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200 cels/mL.

Bibliografía

1. Dye C et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA*. 1999; 282:677-86.
2. Ahlburg D. The economic impacts of tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2000.
3. Ravigione MC et al. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*. 1997, 11 (Suppl. B):S115-23.
4. Global tuberculosis control. WHO report 2000. Geneva, World Health Organization, 2000.
5. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Third edition. Geneva, World Health Organization, 2003.
6. Palella F, Kelaney D, Moorman A, Loveless MO, Jhrer F, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338:853-60.
7. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2002; 359:2059-64.
8. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133:423-30.
9. Gonzalez-Montaner U, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. *Tuberc Lung Dis*. 1994; 75:341-7.

10. Grassi C, Peona V. Use of rifabutin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1996 (Suppl 1):S50-4.
11. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al. Efficacy and safety of Rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:1462-7.
12. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:958-61.
13. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, Luo N, Hayes RJ, Pobee JO, McAdam KP. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis*. 1993; 74:191-4.
14. Joloba ML, Johnson JL, Namale A, Morrissey A, Assegghai AE, Mugerwa RD, Ellner JJ, Eisenach KD. Quantitative sputum bacillary load during rifampin-containing short course chemotherapy in human immunodeficiency virus-infected and non-infected adults with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4:528-36.
15. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:1148-58.
16. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1991; 324:289-94.
17. Jones BE, Otaya M, Antoniskis D, Sian S, Wang F, Mercado A, Davidson PT, Barnes PF. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150:1499-502.
18. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR, Chaisson RE. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS*. 1999; 13:1899-904.
19. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America Treatment of Tuberculosis. *MMWR*. 2003; 52(RR-11):1-77.
20. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. February 2004 (draft) (disponible en <http://www.bhiva.org>, 15 abril 2004).
21. D. Podzanzer, JR, Arribas, J Mallolas, et al. Tratamiento de las Infecciones Oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el Virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. En Documentos de Consenso de Gesida. Terapia Antirretroviral y enfermedades Asociadas al VIH (2000-2002). Doyma Editores, Madrid 2002, 243-264.
22. Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health. Clinical Policies and Protocols. New York: New York City Department of Health, 1997.
23. Friedman LN, Selwyn PA. Pulmonary tuberculosis: primary, reactivation, HIV-related, and non-HIV related. In Friedman LN, ed. *Tuberculosis. Current concepts and treatment*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994.
24. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med*. 1995; 332:779-84.
25. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:1034-8.
26. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, et al. Two-year follow-up of persons with HIV-1- and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa. *AIDS*. 1995; 9:1185-91.
27. Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, Willame JC, Jeugmans J, Kaboto M, et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144:750-5.
28. Pulido F, Pena JM, Rubio R, Moreno S, González J, Guijarro C, Costa JR, Vázquez JJ. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med*. 1997; 157:227-32.
29. Connolly C, Reid A, Davies G, Sturm W, McAdam KP, Wilkinson D. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *AIDS*. 1999; 13:1543-7.

-
30. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:101-12.
 31. Rivero A. Correlación clínico-inmunológica de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Tesis Doctoral, 1994.

VI. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES

1. EMBARAZO Y LACTANCIA

Debido a la posibilidad de transmisión al feto, el tratamiento de la madre debe realizarse precozmente. El régimen utilizado es el que combina una pauta de isoniacida con rifampicina durante 9 meses complementado con etambutol los dos primeros meses. Esta es la pauta recomendada por la ATS/CDC (1). Aunque no existen datos sobre teratogenicidad con pirazinamida, probablemente este fármaco también pueda utilizarse con seguridad en una pauta con isoniacida y rifampicina durante 6 meses y así lo avalan organizaciones como la OMS (2) y la unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades pulmonares (3). Estreptomicina es el único fármaco de primera línea desaconsejado durante el embarazo debido a la posibilidad de efectos secundarios sobre el feto como sordera congénita (4,5). El tratamiento con quinolonas se ha asociado a malformaciones óseas cuando se utilizaron durante el primer trimestre de la gestación, por lo que deben evitarse si es posible (5,6). Se han descrito, así mismo, malformaciones no específicas atribuidas a etionamida (7) (Tabla 9).

No es necesaria la retirada de la lactancia materna cuando el tratamiento se realiza con fármacos de primera línea ya que las concentraciones en la leche materna es muy baja y no produce toxicidad. Se recomienda suplemento de 25-50 mg de piridoxina junto al tratamiento con isoniacida, durante todo el tratamiento.

2. INSUFICIENCIA RENAL

Tanto isoniacida como rifampicina son metabolizadas en el hígado, por lo que no precisan ajuste de dosis durante la insuficiencia renal. Pirazinamida tiene metabolización hepática pero sus metabolitos pueden acumularse en caso de insuficiencia renal. Etambutol tiene una eliminación renal del 80% por lo que también puede acumularse en caso de insuficiencia renal (8). En ambos casos se recomienda mantener las dosis habituales pero tres veces por semana. En pacientes en tratamiento con hemodiálisis, tanto isoniacida como pirazinamida y etambutol pueden ser aclarados con este tratamiento pero solo en el caso de pirazinamida es de forma significativa. Rifampicina no se modifica por la diálisis. No es necesario dar dosis suplementarias de fármacos a los pacientes que realizan diálisis, pero se recomienda suministrarlos tras la diálisis (9). Los aminoglucósidos como estreptomicina, kanamicina y amikacina al tener una excreción renal del 40% precisan ajuste de dosis y se recomienda suministrar 12-15 mg/kg dos o tres veces por semana (10). Las quinolonas tienen en mayor o menor medida aclaración renal que puede variar según el fármaco. Para levofloxacino se precisan dosis de 750 a 1000 mg tres veces por semana (11). Cicloserina tiene excreción renal y además en un porcentaje elevado es aclarada por la diálisis. En este fármaco es recomendable administrarlo tres veces por semana y preferentemente tras la diálisis a dosis de 500 mg. El PAS es aclarado de forma modesta por la diálisis sin embargo su metabolito acetyl-pas sí es modificado de forma significativa, por lo que las dosis recomendables serían de 4 gr cada 12 horas. Etionamida no tiene excreción renal ni se modifica por la diálisis, por tanto no precisa modificación de dosis (11).

No se dispone de información referente al aclaramiento de fármacos antituberculosos en pacientes con diálisis peritoneal.

3. HEPATOPATÍA CRÓNICA

De los fármacos de primera línea, tanto isoniacida como rifampicina y pirazinamida, pueden originar hepatotoxicidad y por tanto, pueden descompensar pacientes con hepatopatía crónica previa. Sin embargo, dada la efectividad de estas tres drogas, deben usarse siempre que sea posible (4). Se aconseja controles analíticos semanales las dos primeras semanas y posteriormente cada 2 semanas durante los dos primeros meses (13).

En pacientes con cifras de GPT mayor de tres veces el rango de la normalidad y no atribuible a la enfermedad tuberculosa, podrían utilizarse otras opciones alternativas a la pauta habitual, como puede ser la combinación de rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 6 meses para evitar el uso de isoniacida (**B II**).

En pacientes con enfermedad hepática avanzada cabe la posibilidad de usar un régimen con un sólo fármaco potencialmente hepatotóxico, habitualmente rifampicina junto con etambutol durante 12 meses junto con una quinolona los dos primeros meses; no obstante no se disponen de datos que soporten esta recomendación. En caso de enfermedad hepática severa e inestable puede ser necesario un régimen sin fármacos hepatotóxicos entre los que se incluirían etambutol, estreptomicina, una quinolona y/u otro fármaco de segunda línea. No existen datos que orienten en la

elección de fármacos, duración ni efectividad. La duración debiera ser entre 12 y 18 meses dependiendo de la extensión de la enfermedad y la respuesta (1, 4) (**B III**).

4. TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

El problema fundamental deriva de las interacciones de rifampicina, debido a su acción inductora enzimática, con fármacos inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus. Se han notificado hasta un 25% de rechazo en pacientes que usaron rifampicina y estos inmunosupresores, por lo que hay expertos que no recomiendan su uso. Estudios observacionales no aleatorizados han puesto de manifiesto resultados similares de pautas con y sin rifampicina. En situaciones extremas de infección, podría balancearse riesgo y beneficio para su uso. En cualquier caso si se decide usar una pauta con rifampicina, tendría que incrementarse la dosis de ciclosporina y tacrolimus entre tres y cinco veces y realizarse controles de niveles frecuentes hasta conseguir la estabilidad de los mismos (14). Así mismo si reciben tratamiento esteroideo tendrían que duplicar la dosis (15). Es preferible, no obstante, la pauta sin rifampicina, que en casos sin sospecha de multirresistencia, combinaría isoniacida, etambutol y pirazinamida en la fase inicial del tratamiento. Si la enfermedad es extensa, puede añadirse un cuarto fármaco como una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino). Si hay sospecha de multirresistencia, se debe incluir en el régimen estreptomina o amikacina. El tratamiento con esta combinación se mantiene durante los dos primeros meses después del trasplante hasta disponer del perfil de sensibilidad y el paciente se haya estabilizado. La rifabutina es una alternativa a la rifampicina en estos pacientes porque su interacción con los fármacos anticalcineurínicos es menor y permite la coadministración con más seguridad, aunque no existen estudios clínicos aleatorizados.

Tras los dos primeros meses de tratamiento, en pacientes sin enfermedad extrapulmonar y clínicamente estables, la duración total será de 18 meses, si se usa una pauta de continuación con isoniacida y etambutol. La duración podrá reducirse a un año si se añade un tercer fármaco que podría ser una quinolona o pirazinamida (16).

5. ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN CASO DE TOXICIDAD, INTOLERANCIA O INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS A LOS FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

5.1 Régimen sin isoniacida

Cuando no puede utilizarse este fármaco por resistencia o toxicidad, un régimen con rifampicina, etambutol y pirazinamida durante 6 meses puede conseguir resultados similares a la pauta estándar (**B I**) (17). Alternativamente puede usarse un régimen de 12 meses de tratamiento con una fase inicial durante 2 meses con rifampicina, etambutol y pirazinamida, continuando 10 meses con rifampicina y etambutol (**B II**) (18, 19).

5.2 Régimen sin rifampicina

Cuando no puede utilizarse rifampicina por toxicidad o intolerancia, puede utilizarse un régimen de 12-18 meses de duración con isoniacida, etambutol y una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino), suplementándose los dos primeros meses con pirazinamida (**B III**). En pacientes con enfermedad extensa o para reducir la duración a 12 meses puede añadirse un fármaco inyectable como estreptomina o amikacina durante los 2-3 primeros meses (20, 21).

5.3 Régimen sin pirazinamida

En caso de toxicidad o resistencia podría emplearse una pauta de 9 meses con isoniacida y rifampicina suplementada los dos primeros meses por etambutol (**C II** en pacientes con infección por el VIH y **C I** en el resto) (1).

Bibliografía

1. ATS-CDC-IDSA. Treatment tuberculosis.. MMWR. 2003; 52 (RR11); 1-77.
2. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes 2nd edition. WHO WHO/TB/97.220. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997. Available at http://www.who.int/gtb/publications/ttgnp/PDF/tb97_220.pdf.

3. Enarson DA, Rieder HL, Arnodottir T, Trebucq A. Tuberculosis guide for low income countries, 4th edition. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; 1996.
4. National guideline clearinghouse. Treatment of tuberculosis. www.guideline.gov.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. Drugs in pregnancy and lactation, 5th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1998.
6. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26:323-6.
7. Potworowska M, Sianozecko E, Szufiodowica R. Ethionamide treatment and pregnancy. *Pol Med J*. 1966; 5:1153-8.
8. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron*. 1993; 64:169-81.
9. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1580-4.
10. Matzke GR, Halstenson CE, Keane WF. Hemodialysis elimination rates and clearance of gentamicin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25:128-30.
11. Rebecca S. Malone, Douglas N. Fish, Edward Abraham, and Isaac Teitelbaum. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45:2949-54.
12. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest*. 1999; 116:984-90.
13. Ormerod LP, Skinner C, Wales JM. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax*. 1996; 51:1113.
14. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixements M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 398-402.
15. Edwards OM, Courtney-Evans RJ, Galley JM, et al. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet*. 1974; ii:549-51.
16. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis in recipients of solid organ transplant. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 581-7.
17. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133:423-30.
18. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136:1339-42.
19. Zierski M. Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis: a critical review. *Lung*. 1977; 154:91.
20. HongKong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 115:727-35.
21. Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid vs streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 109:548-53.

VII. TUBERCULOSIS E INMIGRACIÓN

La tuberculosis ha sido a lo largo de la historia una enfermedad ligada a la emigración y a la pobreza. En la actualidad esta enfermedad tiene mayores tasas de incidencia y prevalencia en países de renta baja, mientras que en los países de renta elevada la incidencia en la población autóctona disminuye progresivamente (1). En estos países se observan dos ondas epidémicas; una descendente en la población autóctona y otra ascendente en la población inmigrante (2-4). España, que se había incorporado tarde al fenómeno migratorio, estaba poco afectada por este hecho (5). Sin embargo desde la entrada del nuevo siglo, está adquiriendo una relevancia significativa, especialmente en poblaciones y zonas geográficas con una alta tasa de inmigración procedente de PRB como Madrid, Barcelona ó el Poniente Almeriense donde la tuberculosis en la población inmigrante se acerca o supera el 50% de los casos diagnosticados en los últimos años (6-8).

Las características diferenciales más relevantes de la TBC en la población inmigrante respecto a la TBC en pacientes autóctonos son las siguientes:

- La mayoría de los casos ocurren en los primeros cinco años desde la llegada al país de acogida, especialmente en los dos primeros años (9-12); sin embargo la incidencia continúa siendo mayor aún pasados 10 años desde la llegada al país de acogida (13).
- Aunque la mayoría de los casos se deben a reactivación endógena, la reinfección exógena puede ser responsable de hasta el 20% de los casos en algunas poblaciones, según estudios recientes de epidemiología molecular (14-16).
- La enfermedad predomina en varones jóvenes (ligado al fenómeno migratorio) (12,17).
- La localización pulmonar es la más frecuente, aunque las formas extrapulmonares son más frecuentes que en la población autóctona (12,18).
- La coinfección TBC-VIH es menos frecuente, excepto en poblaciones procedentes del África subsahariana (8-9).
- La tasa de resistencias a un solo fármaco y multirresistencias es mayor, en relación con la mayor tasa de resistencia en los países de origen (12,19-21).
- El cumplimiento del tratamiento de la TBC activa y de la Infección Tuberculosa Latente es menor en relación con barreras idiomáticas o culturales, la diferente percepción de enfermedad, la movilidad geográfica y la irregularidad legal (12, 22-26).

Las prioridades para el control de la TBC en la población inmigrante son las mismas que para pacientes autóctonos: la detección y cumplimiento del tratamiento de los casos de TBC activa, el estudio de los contactos y la identificación y tratamiento de los pacientes con infección tuberculosa latente con mayor riesgo de reactivación de la infección (5,23-26) (**A I**). Aunque no existe un programa de cribado de TBC en inmigrantes en nuestro país, se debe aprovechar su primer contacto con el sistema sanitario para ofertar un programa de control de la TBC con las prioridades descritas (5, 24-26) (**B III**). La técnica diagnóstica más útil es la radiografía de tórax que permite la identificación de lesiones sugestivas de actividad y de imágenes residuales, complementada con la baciloscopia y cultivo de esputo (5,25,27) (**B III**). Aunque en EEUU se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina en todos los casos, probablemente se debe reservar para los casos con mayor riesgo de desarrollo de tuberculosis activa: estudio de contactos, niños o jóvenes menores de 35 años, pacientes con inmunodeficiencias (infección VIH especialmente) ó con lesiones sugestivas de tuberculosis residual en la radiografía de tórax (5, 24-26) (**B III**). Se recomienda ofertar asimismo la solicitud de una serología de la infección VIH (5, 28) (**B III**).

1. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN INMIGRANTES

Desde el punto de vista terapéutico los principios en los que se basa el tratamiento de la tuberculosis son los mismos en la población autóctona que en la inmigrante (5, 23-26). Sin embargo se pueden hacer algunas recomendaciones especiales:

Antes de iniciar un tratamiento empírico se debe insistir especialmente en los antecedentes epidemiológicos del paciente (caso inicial, o tratamiento previo) y conocer el patrón y tasa de resistencias de su país de origen (5,19,20,25) (**B III**). Se debe realizar un antibiograma en todos los casos con cultivo positivo (5, 24-26) (**A II**).

El tratamiento empírico en la fase inicial se debe hacer con 4 fármacos (**A I**), (habitualmente INH+RIF+PZA+EMB) que se deben continuar hasta que se disponga de la sensibilidad de la cepa (5, 24-26) (**B III**). Si la cepa es sensible (y

han pasado al menos 2 meses de tratamiento) se continuará con INH+RIF hasta completar los 6 meses de tratamiento (5, 24-26) (A I).

Se debe garantizar el tratamiento de la tuberculosis a todos los pacientes (5) (B III). Se recomienda la supervisión de su cumplimiento, con una estrategia individualizada de tratamiento y supervisión similar a la del DOTS plus recomendado por la OMS (1,5,24,29) (A II). Esta estrategia consigue los mejores resultados en cuanto a la finalización del tratamiento; el TDO es un elemento clave de la misma junto con otras intervenciones educativas, facilitadoras e incentivadoras que en conjunto mejoran el cumplimiento del tratamiento. En la población inmigrante se puede valorar especialmente:

1. Usar una estrategia de tratamiento supervisado. El TDO se recomienda en todos los casos pero no está claramente demostrado su valor añadido individual dentro de la estrategia DOTS (30) (C I). Se recomienda usar TDO en los colectivos con mayor riesgo de incumplimiento terapéutico tales como en casos de hacinamiento, resistencias, recaídas, retratamientos o abuso de drogas/alcohol. En otros casos puede bastar un tratamiento con menor nivel de supervisión (semanal). Acordar con el paciente la estrategia de supervisión (5,31) (B III).
2. Identificar si existen barreras idiomáticas, culturales y sociales. En este caso, la elaboración de material didáctico en el idioma del paciente, la colaboración de traductores, mediadores culturales, líderes de la comunidad y trabajadores sociales es importante para mejorar el cumplimiento del tratamiento (5, 24-26) (A II).
3. Se debe garantizar una asistencia sanitaria gratuita (consultas médicas) y medicación (5, 25,26) (B III).
4. Las intervenciones que faciliten la accesibilidad al Sistema Sanitario (tarjeta sanitaria, confidencialidad, coordinación interniveles (Atención Primaria, Atención Especializada, Salud Pública...) y la integración social en el país de acogida ("papeles", trabajo...), son medidas incentivadoras efectivas (5, 24) (A II).
5. El entrenamiento y la provisión de programas educativos específicos dirigidos a los profesionales y a los pacientes puede mejorar las tasas de cumplimiento del tratamiento (1,24) (A II).
6. Los sistemas que detectan el traslado de pacientes a otros lugares durante el tratamiento, desde los más sencillos como informes clínicos en mano, a los más complejos como sistemas informáticos de cooperación transfronteriza, son eficaces para disminuir las pérdidas durante el tratamiento (24,31) (B III).

Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva: World Health Organization; 2005 (WHO/HTM/TUBERCULOSIS/2005.349).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity among U.S.-born and foreign-born populations United States, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51:101-4.
3. Lillebaek T, Andersen AB, Bauer J, Dirksen A, Glismann S, De Haas P, et al. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. J Clin Microbiol. 2001; 39:855-61.
4. Caminero JA. Inmigración y tuberculosis a escala mundial. Enf Emerg. 2001; 3:121-2.
5. Grupo de trabajo del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). Med Clin (Barc). 2000; 114:530-7.
6. Orcau A. Casos importados y control en Barcelona. Enf Emerg. 2004; 6:246-8.
7. Ordobás M, Cañellas S. Tuberculosis en personas de origen extranjero en la Comunidad de Madrid. Enf Emerg. 2004; 6:245-6.
8. Díez F, Rogado MC, Álvarez R, Delgado M, Hidalgo MA, Salas J. Tuberculosis e inmigración en el poniente almeriense. Impacto en la incidencia y efectividad del tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002; 20:191.
9. Chin DP, DeRiemer K, Small PM, De Leon AP, Steinhart R, Schechter GF, et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.-born and foreign-born persons. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158:1797-803.
10. Geng E, Kreiswirth B, Driver C, Li J, Burzynski J, DellaLatta P, et al. Changes in the transmission of tuberculosis in New York City from 1990 to 1999. N Engl J Med. 2002; 346:1453-8.
11. Diel R, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Molecular epidemiology of tuberculosis among immigrants in Hamburg, Germany. J Clin Microbiol. 2004; 42:2952-60.

12. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clinicoepidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22:315-8.
13. Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CW, Bos V, Borgdorff MW, et al. High incidence of pulmonary tuberculosis persists a decade after immigration, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:736-9.
14. García de Viedma D, Chaves F, Íñigo J. Tuberculosis en inmigrantes: ¿es importada? *Enf Emerg*. 2004; 6:248-9.
15. Pena MJ, Caminero JA, Campos-Herrero MI, Rodríguez-Gallego JC, García-Laorden MI, Cabrera P, et al. Epidemiology of tuberculosis on Gran Canaria: a 4 year population study using traditional and molecular approaches. *Thorax*. 2003; 58:618-22.
16. Bandera A, Gori A, Catozzi L, Degli Esposti A, Marchetti G, Molteni C, et al. Molecular epidemiology study of exogenous reinfection in an area with a low incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:2213-8.
17. Arce A, Íñigo J, Cabello L, Burgoa M. Tuberculosis e inmigración en un área sanitaria de Madrid. Situación epidemiológica y evolución en la década 1994-2003. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125:210-12.
18. Grupo de trabajo de los talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121:549-57.
19. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third Global Report. Geneva: WHO; 2004.
20. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*. 2001; 344:1294-303.
21. Huerga H, López-Vélez R, Navas E, Gómez-Mampaso E. Clinicoepidemiological features of immigrants with tuberculosis living in Madrid, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19:236-7.
22. Caylá JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tanguis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8:458-64.
23. Sanz O, Caminero JA, Pérez JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126:259-69.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of tuberculosis among foreign-born persons: Report of the Working Group on Tuberculosis among foreign-born persons. *MMWR* 1998; 47:(Nº. RR-16).
25. Canadian guidelines for the investigation and follow-up of individuals under medical surveillance after arrival in Canada. *Can Commun Dis Rep*. 2001; 27:157-65.
26. Ministry of Health. 2002. *Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand 2003*. Chapter 7: Tuberculosis control in people from countries with a high incidence of tuberculosis. Wellington: Ministry of Health; 2002. p. 1-33.
27. Menzies D. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing? *CMAJ*. 2003; 169:1035-6.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003; 52(No. RR-11):1-88.
29. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Third edition. Geneva: WHO; 2003.
30. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003343. DOI: 10.1002/14651858.CD003343.pub2.
31. Maldonado Díaz de Losada J. Características diferenciales de la TBC en inmigrantes. Visión de un centro de tratamiento directamente observado. *Enf Emerg*. 2002; 4:194-6.
32. Lee E, Holzman RS. Evolution and current use of the tuberculin test. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:365-70.
33. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:670-6.

34. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sánchez F, Jiménez-Fuentes A, De Souza ML, García JF, et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9:276-81.
35. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, De Lourdes García M, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA.* 2000; 283:1445-50.
36. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med.* 2004; 350:2060-7.
37. Bock NN, Metzger BS, Tapia JR, Blumberg HM. A tuberculin cribado and isoniazid preventive therapy program in an inner-city population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:295-300.
38. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med.* 2002; 347:1850-9.
39. Coker RJ, Bell A, Pitman R, Hayward A, Watson J. Cribado programmes for tuberculosis in new entrants across Europe. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8:1022-6.
40. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis cribado of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:780-9.
41. Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. *Eur Respir J.* 2005; 25:1107-16.
42. Mattelli A, Casalini C, Raviglione MC, El-Hamad I, Scolari C, Bombana E, et al. Supervised preventive therapy for latent tuberculosis infection in illegal immigrants in Italy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1653-5.
43. Center for Disease Control and Prevention. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52:735-9.

VIII. MANEJO DE LA TUBERCULOSIS EN SITUACIONES DE ABANDONO DE LA TERAPIA, RECIDIVA O FRACASO

1. TRATAMIENTO TRAS EL ABANDONO

Las interrupciones del tratamiento de la tuberculosis son frecuentes y por tanto no es raro plantearse qué tratamiento ofrecer a un paciente después de una interrupción del mismo. No hay ensayos o estudios que contesten cuál es la mejor práctica en este escenario tan heterogéneo, por lo que las recomendaciones suelen tener un nivel de evidencia **B III** (1-3).

Los factores que más influyen en la decisión sobre continuar o iniciar un nuevo ciclo de tratamiento serán si el paciente está en la fase inicial o de consolidación, la duración de la interrupción del tratamiento y el estado bacteriológico antes y después de la interrupción (1).

Si la interrupción ha ocurrido en la fase inicial del tratamiento (dos primeros meses) y ha durado más de dos semanas, se debe comenzar de nuevo el tratamiento; si la interrupción es menor de dos semanas, el régimen puede continuar, manteniendo el número de dosis totales programadas (1) (**B III**).

Si la interrupción ha ocurrido en la fase de continuación, y el paciente ha recibido al menos el 80% de las dosis programadas, se puede continuar el tratamiento hasta completar el total de las dosis previstas (1) (**B III**).

Si el paciente no ha recibido el 80% de las dosis programadas o la interrupción es mayor de 3 meses, el tratamiento debe reintroducirse desde el principio, con 4 drogas, hasta recibir los resultados del cultivo y sensibilidad (1) (**B III**). Si la interrupción es menor de 3 meses, el tratamiento se puede continuar donde se abandonó, manteniéndolo otros 4 meses (1) (**B III**).

En todos los casos se deben repetir cultivos y antibiograma (**B III**). Si los cultivos son positivos, el régimen de tratamiento debe comenzar desde principio con 4 drogas, hasta conocer la sensibilidad. Si los cultivos son negativos puede continuar con el tratamiento previo durante 4 meses (1) (**B III**).

En todos los casos de abandono, el tratamiento se debe reintroducir como TDO. Y en el caso de que ya estuviera previamente con TDO, reforzar el mismo con otras medidas que aseguran el cumplimiento del tratamiento (**B III**).

En pacientes con abandonos repetidos del tratamiento y con fuerte sospecha de mal cumplimiento es probable la presencia de una cepa con resistencia adquirida a uno/varios de los fármacos empleados previamente. En este caso, si el paciente tiene un esputo con BAAR/cultivo positivo o está en situación grave, se deben seguir las recomendaciones que se proponen ante un fracaso de tratamiento y comenzar con un tratamiento expandido que incluya al menos dos fármacos que no haya recibido el paciente previamente (1, 3-5) (**B III**).

La elección del tratamiento tras el abandono es complejo y se recomienda el consejo de expertos (**B III**).

2. TRATAMIENTO EN LA RECIDIVA

Se define recidiva cuando un paciente que había conseguido con tratamiento tener y mantener cultivos negativos, tras la finalización del mismo, vuelve a tener BAAR o cultivos positivos, o empeora clínica/radiológicamente por un cuadro sugestivo de tuberculosis activa (3,6).

En estos pacientes el esfuerzo para confirmar el diagnóstico microbiológico de la recidiva y conseguir muestras para determinar la sensibilidad de la cepa debe ser intenso (1,2).

Las recidivas, que ocurren en la mayoría de los casos entre los 6-12 meses posteriores a la finalización del tratamiento, se deben en la mayoría de los casos a reactivación de la infección original que no consiguió esterilizar el tratamiento prescrito (1,5). En raras ocasiones, especialmente si han transcurrido años tras la finalización del tratamiento, podría tratarse de una reinfección con una nueva cepa de *M. tuberculosis* (7).

Los factores que se asocian a un mayor riesgo de recidiva son: la presencia de cultivos positivos después de dos meses de tratamiento correcto y el uso de tratamientos autoadministrados o sin rifampicina (1). En el primer caso la mayoría de las recidivas muestran el mismo patrón de sensibilidad que la cepa inicial (2,8). En el segundo el riesgo de una recidiva con gérmenes con resistencia adquirida es considerable (1).

La selección del tratamiento empírico debe basarse en la historia de tratamientos previos y en la severidad de la enfermedad (1-3). Las siguientes recomendaciones tienen un nivel de evidencia **B III** ante la ausencia de ensayos o estudios dirigidos acerca de esta cuestión.

Para los pacientes que no recibieron TDO o que tuvieron un cumplimiento irregular es prudente inferir un riesgo elevado de resistencia adquirida y comenzar con un régimen que emplee INH, RIF y PZA junto con dos-tres drogas adicionales, que podrían incluir EMB, una fluorquinolona y un agente inyectable como SM (si no se usó en el régimen inicial) o amikacina, con ó sin otras drogas (**B III**). Este régimen está indicado especialmente en pacientes con inmunodeficiencias (infección VIH...), con reserva respiratoria escasa, con afectación del SNC o en pacientes graves (cuando un régimen inadecuado podría tener consecuencias serias) (1, 3-5).

Si la recidiva ocurre en un paciente en el que existe seguridad de que recibió un tratamiento correcto (supervisado con observación directa) y tenía lesiones cavitadas o extensas con una cepa sensible y no tiene alguna de las circunstancias señaladas previamente (inmunodeficiencia, gravedad...) puede ser apropiado iniciar el tratamiento estándar inicial con 4 drogas, al menos hasta disponer de las pruebas de sensibilidad (1,3,8) (**A II**).

En los casos raros con una fuerte sospecha de reinfección, el tratamiento se indicará en función de la sensibilidad presumida/conocida del caso fuente con 4 drogas (si la cepa es sensible) o expandido si se sospecha/conoce resistencia (1) (**B III**).

3. TRATAMIENTO TRAS EL FRACASO

Se define como fracaso a la persistencia de cultivos positivos continuos o recurrentes tras 4 meses de tratamiento apropiado o a la reaparición de dos nuevos cultivos positivos consecutivos, tras una conversión temporal (3,8) En ambos casos se debe asumir que el paciente puede tener una infección por una bacteria resistente y debe ser tratado empíricamente con varios fármacos que no haya recibido previamente (1,2). Nunca se debe añadir un solo fármaco a un régimen de tratamiento que está fracasando (1,2) (**A II**). La elección del tratamiento tras el fracaso es complejo y se recomienda el consejo de un experto (1,2) (**B III**).

La causa más probable del fracaso es el cumplimiento inapropiado del tratamiento (1,3). Con menor frecuencia, el paciente podría tener una cepa con resistencias primarias, un síndrome de malaabsorción, tratarse de un error de laboratorio o simplemente no responder a un tratamiento que se presupone efectivo (1,2). En pacientes coinfectados por el VIH que empeoran clínica (adenopatías, fiebre) o radiológicamente (lesiones más severas, derrame pleural) se debe descartar un síndrome de reconstitución inmune, especialmente si han comenzado con TARGA (1,2).

Se deben obtener siempre muestras para cultivo y antibiograma que incluya fármacos antituberculosos de primera y segunda línea (**B III**).

En pacientes graves o con BAAR en el esputo se debe reforzar el tratamiento con al menos dos ó tres drogas que no haya recibido previamente (**A II**). Si el régimen inicial incluyó INH, RIF, PZA y EMB se puede añadir un agente inyectable como la SM y una fluorquinolona. Si la cepa era resistente se aconseja añadir uno ó más fármacos orales de segunda línea como cicloserina, protionamida, PAS o claritromicina (1,2). (**B III**). El tratamiento se ajustará posteriormente en función de los resultados del antibiograma. De hecho, hasta el 50% de los fracasos muestran sensibilidad a fármacos de primera línea en el antibiograma y se pueden curar con un régimen de fármacos de primera línea reforzados (8,10).

Bibliografía

1. AmericanThoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62.
2. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J. 2005; 25:928-36.
3. Caminero JA. Tuberculosis Guide for Specialist Physicians. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.
4. Partners in Health, Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Boston, MA, Partners in Health, 2003.
5. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A. Management of Tuberculosis. A Guide for Low Income Countries. 5th Edn. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2000.
6. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. 3rd Edn. Geneva, World Health Organization, 2003.

7. van Rie A, Warren R, Richardson M et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med.* 1999; 341:1174-9.
8. Tuberculosis Research Centre, Indian Council of Medical Research. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:40-5.
9. Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest.* 2001; 120:193-7.
10. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA.* 2000; 283:2537-45.

IX. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis va más allá de la prescripción de un tratamiento correcto. El cumplimiento adecuado del mismo es la piedra angular del control de la enfermedad (1,2).

Los pacientes no cumplidores mantienen su capacidad infectiva más tiempo, tardan más en completar el tratamiento, tienen más recaídas, fracasos, resistencias y consumen más recursos sanitarios (3,4).

El cumplimiento de un programa de tratamiento de la TB requiere una asistencia sanitaria accesible y apropiada (5). Los pacientes necesitan ser diagnosticados correctamente, recibir información apropiada sobre su enfermedad y tratamiento y que se les provean los fármacos necesarios (6-8). Los Sistemas de Salud son los responsables de la organización y supervisión del tratamiento de la tuberculosis (5,7,8) **(B III)**. Los mejores resultados se consiguen con un abordaje multifactorial centrado en el paciente quién participa activamente junto a un equipo de profesionales sanitarios (médicos, enfermeros), sociales y comunitarios (mediadores), entre otros, en el diseño y monitorización del tratamiento (9-11) **(A II)**. Es aconsejable la asignación de un responsable que coordine las actuaciones, facilite un acuerdo entre el paciente y el equipo y refuerce la contribución y responsabilidad mutuas para conseguir la curación del paciente (7,11,12) **(B III)**.

Un programa de cumplimiento centrado en el paciente debe explorar las barreras que pueden dificultar el cumplimiento y establecer medidas para superarlas (3). La estrategia de TDO (Tratamiento Directamente Observado) es solo un aspecto de un programa de atención personalizada que puede incluir otros niveles distintos de supervisión junto con medidas educativas y facilitadoras e incentivos, dependiendo de las necesidades y circunstancias individuales de los pacientes (12-14).

Las barreras que condicionan el cumplimiento pueden estar relacionadas con el Sistema Sanitario, con el propio tratamiento o con el paciente. Algunas de las barreras más reconocidas son las siguientes (15):

- Relacionadas con el Sistema Sanitario: Problemas de accesibilidad, coste del desplazamiento (directo o indirecto por pérdida de horas de trabajo), demoras prolongadas en las consultas, escasa amigabilidad ó confidencialidad, dificultades de comunicación por problemas idiomáticos o de valores culturales.
- Relacionadas con el tratamiento: Se trata de un tratamiento largo, con comprimidos grandes y múltiples, que a menudo provocan efectos secundarios, de coste no asumible para algunos pacientes.
- Relacionadas con el paciente: Falta de recursos económicos o sociales, bajo nivel de educación, creencias, actitudes y comprensión sobre la enfermedad, adicción a drogas y alcohol.
- Se deben explorar asimismo la presencia de determinadas situaciones asociadas a mayor riesgo de incumplimiento o de fracaso, tales como: personas sin hogar o que viven solas sin apoyo, enfermedades psiquiátricas o mentales, adicción a drogas ó alcohol, historia previa de TBC o de mal cumplimiento del tratamiento, negación del diagnóstico ó coinfección con el VIH (4,15). Determinadas variables demográficas como la etnia, el sexo o el género no se deben utilizar como predictivas del cumplimiento (15).

En todo caso, la capacidad de predicción de un cumplimiento adecuado por el personal sanitario que atiende a un paciente es bastante limitado, por lo que se debe monitorizar sistemáticamente en todos los pacientes (15). Para mejorar el cumplimiento se han probado y desarrollado una variedad de intervenciones que tienen como finalidad superar las barreras que condicionan el incumplimiento e influir en el comportamiento del personal de asistencia sanitaria, en la organización del servicio o en el comportamiento de la persona con TBC. Entre estas intervenciones destacan las siguientes:

1. SUPERVISIÓN DEL TRATAMIENTO. TRATAMIENTO DIRECTAMENTE OBSERVADO (TDO)

El grado de supervisión del tratamiento dependerá de los obstáculos identificados y de las medidas previstas para superarlos. En función de los mismos se establecerá el nivel de supervisión que puede variar a lo largo del tratamiento (12,15):

- Tratamiento autoadministrado con control clínico mensual.
- Tratamiento supervisado, con controles frecuentes (habitualmente semanales) y exploración/superación de las barreras que condicionan un mal cumplimiento.
- Tratamiento directamente observado (TDO), en régimen ambulatorio, en hospitalización u obligatorio.

El TDO consiste en la administración directa por personal entrenado del tratamiento antituberculoso y la observación de la ingestión del mismo (16). Este enfoque se adoptó por vez primera en los años sesenta (17) y ahora es la estrategia preferida por la OMS y muchos estados para controlar la epidemia de TBC y asegurar el cumplimiento del tratamiento (18-20).

Sin embargo, con el transcurso del tiempo los programas de TDO se han hecho más complejos y constan de diversos componentes, incluyendo estrategias educativas, incentivos, apoyo social y otras medidas facilitadoras (13,14). La observación directa de la ingestión de la medicación es sólo una de las cinco estrategias incluidas en el programa DOTS de la OMS (*Directly Observed Treatment, Short Course*) que incluyen: soporte político para las actividades del programa, el diagnóstico microbiológico (BAAR en muestra de esputo) de todos los pacientes sintomáticos, el tratamiento estándar de 6-8 meses con TDO, el suministro adecuado de fármacos y un protocolo de recogida de datos que incluya los resultados del tratamiento (16,20).

El TDO es la estrategia de tratamiento recomendada por la OMS y por las guías americanas desarrolladas por la ATS, los CDC y la IDSA para **todos** los pacientes con TBC (**A II**) (3,6-8,20,21). Esta recomendación se basa en los resultados de múltiples estudios observacionales que han demostrado que la implantación de programas de TDO en diversos escenarios geográficos y socioeconómicos, se sigue de aumentos significativos del número de pacientes que finalizan el tratamiento y se curan (7,8,13). Además las tasas de finalización del tratamiento aumentan al hacerlo el grado de supervisión; desde un 61% con tratamientos autoadministrados hasta un 91% cuando el TDO se refuerza con otras medidas facilitadoras e incentivadoras (7,8,13). Finalmente las tasas de resistencias y recidivas son menores en la comunidades donde el TDO se ha implantado (13). Varios estudios han demostrado que el TDO es una medida coste efectiva comparado con el tratamiento autoadministrado (13,18,22), aunque en este sentido la información es escasa y no se confirmado en otros estudios realizados en países de renta baja y tasas de TBC altas (23).

Sin embargo continúa el debate sobre si el acto de “observación directa de la toma del tratamiento por los pacientes por personal entrenado” es esencial en esta estrategia (10,24). Recientemente se ha publicado una revisión Cochrane que ha analizado los resultados de 10 ensayos controlados y randomizados que incluyen 3.985 pacientes (25). Siete de estos ensayos se realizaron en países de renta media-baja (2 en Tanzania (26,27), 2 en Sudáfrica (28,29), 1 en Swazilandia (30), 1 en Pakistán (31) y 1 en Tailandia (32) y tres en países de renta alta (2 en USA (33,34) y 1 en Australia (35)). El metaanálisis concluye que en la actualidad no existe evidencia de que la observación directa de la toma de medicación por un agente sanitario, por la familia o por un miembro de la comunidad consiga tasas superiores de finalización del tratamiento o curación que el tratamiento autoadministrado, tanto en países con renta baja, media o elevada (25). Por tanto, en la actualidad, no hay razones de peso para aconsejar el uso rutinario de TDO hasta que se demuestren mejor las situaciones en que pueda ser beneficioso (10,25).

Aunque no existen evidencias firmes, la mayoría de las guías y expertos coinciden en recomendar el TDO a aquellos pacientes que presenten especial riesgo de contagiosidad o de incumplimiento del tratamiento tales como: toxicómanos, alcohólicos, presos, indigentes, con antecedentes de abandono, recidiva o fracaso terapéutico, con enfermedades psiquiátricas o mentales, sin apoyo social, con multirresistencia o con regímenes de tratamiento intermitente (dos o tres veces/semana) (12,15,19) (**A III**).

2. MEDIDAS EDUCATIVAS

Se han estudiado múltiples medidas educativas que se deben iniciar tan pronto como se sospeche que el paciente tiene tuberculosis. La información debe ser comprensible e incluir información sobre la enfermedad, el tipo, resultados y efectos secundarios del tratamiento, el método de supervisión del mismo y del seguimiento del paciente, así como del riesgo de contagiosidad y medidas de control (7,8,12,15) (**B III**).

Algunas intervenciones educativas que se han estudiado específicamente y sobre las que se tiene información sobre su utilidad son las siguientes:

- Educación dirigida por un médico (39) (**C I**), enfermero (39,40) (**B I**) u otros trabajadores sanitarios (41) (**B I**):
- Mediación y consejo realizado por mediadores culturales comunitarios (33,42) (**B I**).
- Entrenamiento y motivación del personal de supervisión en estrategias de cumplimiento y consejo, para mejorar el modo en que los profesionales atienden a las personas con TBC (36,38) (**C II**).
- Entrega de folletos y documentos informativos (39) (**C I**).

3. MEDIDAS FACILITADORAS

Se entiende por tales aquellas intervenciones que ayudan al paciente a completar el tratamiento. Al igual que con las medidas educativas resulta difícil valorar su efecto independiente (36-38). En conjunto el nivel de recomendación global es **B I**. Entre las medidas facilitadoras se incluyen:

- Sistemas de recuerdo de citas perdidas (cartas, visitas domiciliarias)(37,38) (**B I**).
- Mediadores bilingües/biculturales que pueden colaborar con muchas actividades relacionadas con el cumplimiento como: provisión del TDO, seguimiento de citas perdidas, monitorización del tratamiento, acompañamiento y transporte, servicios de asistencia social, actividades educativas (32,37,38,43) (**B I**).
- Avisos para recordar habitualmente a los pacientes que cumplan con una cita prefijada (37,38) (**C III**).
- Contratos: acuerdos(escritos o verbales) para nuevas citas o tratamientos (37,38) (**C III**).
- Servicios de Asistencia Social: consejo, casas de acogida, “papeles” (37,38) (**C III**).
- Integración del tratamiento de la TBC con el de otros procesos como suministro conjunto de metadona y fármacos antituberculosos (37,38) (**C III**).
- Otros: guarderías, adaptación del lugar y horario de citas y revisiones (37,38) (**C III**).
- Sanciones por falta de cumplimiento (dudoso éticamente) (37,38) (**D III**).

4. INCENTIVOS

Se entiende por incentivos a aquellas intervenciones que motivan al paciente al cumplimiento del tratamiento, adaptadas individualmente a sus necesidades y deseos. En conjunto el nivel de recomendación es **B I**. Entre ellas se incluyen (36-38):

- Entrega de determinadas cantidades de dinero durante o al finalizar el tratamiento, especialmente en personas sin hogar, sin recursos y usuarios de drogas ilícitas (33,34,44) (**BI**).
- Cupones de comidas, bonos de transporte, tarjetas telefónicas (44) (**B I**).
- Ayudas económicas ó sociales hoteleras (casas de acogida, pensiones) (37,38) (**C III**).
- Provisión de ropa u otros productos personales (37,38) (**C III**).

Como en el caso de las medidas educativas el mérito de cada una de estas actuaciones por separado es difícil de evaluar en el contexto de un programa con múltiples intervenciones (36). Algunas de ellas suponen un importante coste económico y se desconoce si son coste-efectivas (37,38).

5. SEGUIMIENTO DE LOS TRASLADOS

Los pacientes que trasladan su domicilio a otra ciudad, comunidad o estado tienen mayor probabilidad de pérdida y fracaso del tratamiento (45). Los factores asociados al traslado de los pacientes durante el tratamiento son: diagnóstico de TBC en prisión, dependencia de alcohol y drogas, personas sin hogar e inmigración (8,12).

Es especialmente importante la detección del traslado, su comunicación a los sistemas de vigilancia epidemiológica de la comunidad y la coordinación intercomunitaria e interestatal de estos sistemas (**B III**).

Las intervenciones para mejorar el cumplimiento en estos pacientes son múltiples y varían desde el simple traslado personal de toda la información relevante en un informe clínico o “cartilla del inmigrante” a complejos programas interestatales como los desarrollados en la frontera entre Méjico y USA: TB Net (www.migrantclinician.org) y Cure TB (www.curetb.org) (8,46) (**B III**).

Bibliografía

1. World Health Organization, Stop TB Dept. Progress report on the global plan to stop tuberculosis. Geneva: WHO, 2004.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349).
3. Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. JAMA. 2005; 293:2776-84.

4. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, et al. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis. Epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest*. 1997; 111:1168-73.
5. Frieden TR, Driver CR. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. *Tuberculosis*. 2003; 83:82-5.
6. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva:WHO, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
7. Centers for Disease Control and Prevention. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2005; 54(No. RR-12):1-84.
8. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:603-62.
9. Bosch Capblanch X, Garner P. Contracts between patients and healthcare practitioners for improving patients' adherence to treatment, prevention and health promotion activities [Protocol]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2003.
10. Garner P, Volmink J. Directly observed treatment for tuberculosis. Less faith, more science would be helpful. *BMJ*. 2003; 327:823-4.
11. Maher D, Uplekar M, Blanc L.. Treatment of tuberculosis. Concordance is a key step. *BMJ*. 2003; 327:822-3.
12. Grupo de estudio del taller de 1999 de la Unidad de Investigación en tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115:749-57.
13. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *JAMA*. 1998; 279:943-8.
14. Macq JCM, Theobald S, Dick J, Dembele M. An exploration of the concept of directly observed treatment (DOT) for tuberculosis patients: from a uniform to a customised approach. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7:103-9.
15. Ministry of Health. 2002. Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand 2003. Chapter 4: Adherence to treatment. Wellington: Ministry of Health; 2002. p. 1-24.
16. Maher D, Mikulencak M. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva:WHO, 1999.
17. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet*. 1995; 345:1545-8.
18. Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *WHO Bull*. 2002; 80:217-27.
19. Fujiwara PI, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New York history, implementation, results and challenges. *Tuberculosis*. 1997; 18:135-48.
20. World Health Organization. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. WHO Stop TB Department, Geneva, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).
21. Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:633-9.
22. Baltussen R, Floyd K, Dye C. Cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries. *BMJ*. 2005; 331:1364-71.
23. Khan MA, Walley JD, Witter SN, Imran A, Safdar N. Cost and cost-effectiveness of different DOT strategies for the treatment of tuberculosis in Pakistan. *Health Policy Plan*. 2002; 17:178-86.
24. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet*. 2000; 355: 1345-50.
25. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003343. DOI: 10.1002/14651858.CD003343.pub2.
26. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *International. Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8:1248-54.

27. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J, et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. Institutionalbased direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2003; 8:204-10.
28. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, et al. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet*. 1998; 352:1340-3.
29. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4:550-4.
30. Wright J, Walley J, Phillip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J, et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health*. 2004; 9:559-65.
31. Walley JD, Khan MA, Newell JN, et al. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet*. 2001; 357:664-9.
32. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999; 93:552-7.
33. Chaisson R, Barnes GL, Hackman JR, et al. A randomized, controlled trial of interventions to improve adherence to isoniazid therapy to prevent tuberculosis in injection drug users. *Am J Med*. 2001; 110:610-5.
34. Malotte CK, Hollingshead JR, Larro M. Incentives vs. outreach workers for latent tuberculosis treatment in drug users. *Am J Prev Med*. 2001; 20:103-7.
35. Macintyre CR, Goebel K, Brown GV, et al. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed-country setting. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003; 7:848-54.
36. Garner P, Holmes A., Ziganshina L. Tuberculosis. In: *Clinical Evidence*. Issue 14. London: BMJ Publishing Group. 2005; 13:1036-42.
37. Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. *BMJ*. 1997; 315:1403-6.
38. Volmink J, Garner P. Interventions for prompting adherence to tuberculosis treatment. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001.
39. Sanmarti L, Megias JA, Gomez MN, et al. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculous chemoprophylaxis in school children: a randomized clinical trial. *Tubercle Lung Dis*. 1993; 74:28-31.
40. Malotte CK, Rhodes F, Mais KE. Tuberculosis screening and compliance with return for skin test reading among active drug users. *Am J Public Health*. 1998; 88:792-6.
41. Clarke M, Dick J, Zwarenstein M, Lombard CJ, Diwan VK. Lay health worker intervention with choice of DOT superior to standard TB care for farm dwellers in South Africa: a cluster randomised control trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9:673-9.
42. Hovell MF, Sipan CL, Blumberg EJ, et al. Increasing Latino adolescents' adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a controlled trial. *Adolesc Health*. 2003; 93:1871-7.
43. Chowdhury AM, Chowdhury S, Islam MN, Islam A, Vaughan JP. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. *Lancet*. 1997; 350:169-72.
44. Tulskey JP, Hahn JA, Long HL, et al. Can the poor adhere? Incentives for adherence to TB prevention in homeless adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8:83-91.
45. Cummings KC, Mohle-Boetani J, Royce SE, Chin DP. Movement of tuberculosis patients and the failure to complete antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1249-52.
46. CDC. Preventing and controlling tuberculosis along the U.S.-Mexico border. *MMWR* 2001; 50(No. RR-1):1-27.
47. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet*. 2002; 359:775-80.

X. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. DIAGNOSTICO

- El diagnóstico de cualquier forma clínica de tuberculosis (TB) deberá intentar confirmarse siempre mediante estudios microbiológicos. La baciloscopia es la técnica básica y elemental de microbiología y deberá ser el sustento de un diagnóstico precoz de TB. El cultivo es imprescindible para confirmar el diagnóstico e identificar la micobacteria.
- En la actualidad se recomienda la realización sistemática del test de sensibilidad a drogas. El estudio de sensibilidad deberá incluir siempre las drogas de primera línea: rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol; y ampliarse a drogas de segunda línea en caso de mono o multirresistencia.
- El test de la tuberculina es la técnica diagnóstica de la infección tuberculosa latente.

2. TRATAMIENTO DE LA TB PULMONAR INICIAL

- La decisión de iniciar la quimioterapia antituberculosa se debe basar en datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y microbiológicos. La terapia empírica se inicia cuando hay una alta sospecha con la suma de estos datos, aun estando pendiente la confirmación microbiológica (**A III**). El umbral para iniciar la terapia empírica debería ser especialmente bajo en pacientes con formas clínicas potencialmente mortales como meningitis o tuberculosis miliar.
- La administración de todos los fármacos ha de ser simultánea, en una sola toma, lo que aumenta la eficacia y el cumplimiento, y en ayunas. Dado que las concentraciones plasmáticas obtenidas con estos fármacos son muy elevadas, su eficacia no disminuye al ser administrados junto a una comida ligera. Por ello, si el paciente tiene molestias epigástricas, o náuseas con el tratamiento, es recomendable administrar la dosis con comidas, a que no lo tome o lo vomite.
- El uso de piridoxina (25-50 mg/día) puede prevenir la neuropatía por Isoniacida, pero sólo debería administrarse en el caso de que existan factores de riesgo (diabetes, alcoholismo, embarazo, malnutrición o infección por el VIH) (**B III**).
- La erupción cutánea por Rifampicina, con o sin síndrome pseudogripal, trombocitopenia y fiebre, aparece en un 1-5% de los casos, y es claramente más frecuente en los enfermos infectados por el VIH y en la administración intermitente del fármaco. Una reacción grave de hipersensibilidad es infrecuente en la población general con la dosis habitual de 600 mg/día en dosificación diaria (<1%), pero puede elevarse hasta el 10% en pacientes con infección VIH y/o dosificación intermitente. En el caso de que la reacción de hipersensibilidad no haya sido grave, ni haya puesto en peligro la vida del paciente, puede reintroducirse la rifampicina con dosis ascendente (**B III**).
- La hiperuricemia por pirazinamida es frecuente (por inhibición de la secreción tubular renal), pero, en ausencia de gota, no hay que retirar el fármaco ni tratar la hiperuricemia.
- Cuando la erupción secundaria al uso de fármacos antituberculosos desaparece, deben reintroducirse los fármacos uno a uno, con intervalos de 2-3 días. Se comienza por la rifampicina, después isoniacida y por último pirazinamida. Si con alguno reaparece la erupción, se sustituye por etambutol y se alarga la duración del tratamiento (**C I**).
- Si la cifra de transaminasas supera en 5 veces el valor basal sin síntomas o más de 3 veces con síntomas, deben retirarse los 3 fármacos, porque todos son hepatotóxicos. El paciente debe tratarse mientras tanto con 3 drogas no hepatotóxicas (estreptomina, etambutol y moxifloxacino, por ejemplo) hasta poder reintroducir el tratamiento de primera línea. Cuando las transaminasas vuelven a cifras inferiores a 2 veces los valores basales, se reintroduce primero la rifampicina (principal agente antituberculoso) después la isoniacida y por último la pirazinamida. Si con alguno reaparece la elevación de transaminasas, éste se sustituye por etambutol y se alarga la duración del tratamiento. Si la elevación ha sido solo a expensas de las enzimas de colestasis, suele ser la rifampicina la implicada y es ésta la que hay que retirar (**B III**).
- Cuando se utilizan formulaciones monofármaco es más probable que el paciente interrumpa la terapia con algunos de los fármacos, con el consiguiente riesgo de monoterapia y selección de mutantes resistentes. Recomendamos, por tanto, las asociaciones a dosis fijas, porque se simplifica el tratamiento, porque existen menos posibilidades de errores de prescripción y dosificación, mejora el cumplimiento y el paciente tiene que ingerir menor número de comprimidos al día.
- En resumen, el esquema terapéutico de la tuberculosis pulmonar inicial sería: Fase inicial (2 meses): Isoniacida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z) con administración diaria (A I). En pacientes con infección por el VIH e inmigrantes procedentes de zonas donde la tasa de resistencia primaria a isoniacida sea superior al 4% debe añadirse etambutol hasta disponer del estudio de resistencias (B III). La Segunda fase (continuación): rifampicina e isoniacida con administración diaria o intermitente:

- Población general: Régimen corto "2 RHZ / 4 RH" (6 meses de tratamiento) (A I).
- Pacientes VIH + (< 200 CD4) y/o población general con formas cavitadas y cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento: "2 RHZ / 7 RH" (9 meses) (A II).

3. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

- La pauta de 6 meses es la más recomendada para tratar la enfermedad producida por cepas sensibles. Las excepciones serían la tuberculosis del sistema nervioso central cuyo tratamiento debería durar 12 meses y la tuberculosis osteoarticular que debería tratarse durante 9 meses.
- En la tuberculosis miliar en adultos se recomienda la misma pauta de 6 meses utilizada en la tuberculosis pulmonar (B III).
- También se aconseja un régimen de 6 meses para el tratamiento de la tuberculosis pleural (A II). No se disponen de datos suficientes para recomendar el uso sistemático de corticoides en estos casos (C I).
- El tratamiento recomendado para la tuberculosis ganglionar es la pauta estándar de 6 meses, que se ha mostrado tan eficaz como otras de mayor duración (A I).
- La expansión paradójica puede observarse en la población general, pero es más frecuente en los paciente infectados por el VIH que inician tratamiento antirretroviral simultáneamente como consecuencia de un síndrome de reactivación inmune. Aunque no hay estudios al respecto, los expertos opinan que este cuadro debe ser tratado con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día con dosis decreciente durante 1-2 semanas (B III).
- El tratamiento de las localizaciones óseas y articulares no difiere significativamente del recomendado para otras formas de tuberculosis. Algunos ensayos clínicos han confirmado que son útiles las pautas cortas de 6 meses. Sin embargo, por motivos de penetración tisular y dificultad para controlar la respuesta microbiológica, buena parte de los expertos se inclinan por prolongar el tratamiento hasta los 9 meses (B III).
- La base del tratamiento de la mielopatía inicial con o sin afectación neurológica que aparece en la fase activa del mal de Pott continúa siendo la quimioterapia antituberculosa. La cirugía estaría indicada en casos de: falta de respuesta al tratamiento antituberculoso adecuado, deterioro neurológico progresivo o recurrente de causa compresiva, y estabilización de la columna y prevención del desarrollo de cifosis y paraplejías tardías.
- La pauta antituberculosa recomendada para la pericarditis es la habitual de 6 meses (A II). Se recomienda el uso de esteroides asociados al tratamiento antituberculoso (A I), incluyendo pacientes con infección por el VIH (B I). El uso sistemático de drenaje quirúrgico abierto en lugar de pericardiocentesis de repetición en las pericarditis exudativas no ha mostrado beneficios en cuanto a mortalidad ni evolución a pericarditis constrictiva.
- El tratamiento indicado es de 6 meses para todas la formas de tuberculosis genitourinaria (A II).
- El tratamiento de la afectación tuberculosa del sistema nervioso central debería de iniciarse tan pronto como sea posible con una combinación de medicamentos bactericidas que atraviesen la barrera hematoencefálica. La pauta recomendada es la de 12 meses (B II). Los corticosteroides disminuye la mortalidad y deben emplearse en todos los casos de meningitis tuberculosa aunque su efecto beneficioso es más evidente en los casos más severos (A I).

4. TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE

- El método de las proporciones en medio sólido es el de referencia para el estudio de sensibilidad a todas las drogas antituberculosas, excepto pirazinamida, en cuyo caso el BACTEC radiométrico es el indicado.
- La sensibilidad a drogas de segunda línea precisa de una gran experiencia en la valoración de los resultados obtenidos y se realizará si hay resistencia a rifampicina o a dos o más drogas.
- El tratamiento empírico inicial de la tuberculosis en áreas de alta prevalencia de TB-MR requiere el tratamiento estándar y añadir al menos dos fármacos más que aseguren recibir 4 drogas a las que haya sensibilidad.
- La duración mínima del tratamiento es de 18 meses si no se utiliza rifampicina ni isoniacida o de 12 meses cuando se utilizan algunas de ellas. Nunca utilizar un régimen de administración intermitente cuando se trata una TB por cepas resistentes salvo para los agentes inyectables tras un periodo inicial de 2-3 meses de administración diaria.
- No hay ensayos controlados que estudien las distintas opciones del tratamiento de la TB-MR y las pautas se basan en una combinación de recomendaciones generales, extrapolaciones y opiniones de expertos (B III). Habría que utilizar una combinación de fármacos de primera línea todavía útiles, fármacos inyectables y agentes alternativos, como las quinolonas.

- La cirugía esta indicada en casos de TB-MR con enfermedad localizada, cuando a pesar de un tratamiento adecuado se mantienen positivos los cultivos más de 3 meses ó cuando la cepa aislada es resistente a todos los fármacos de primera línea.
- Los pacientes de más edad, el haber utilizado un mayor número de fármacos previamente, la resistencia a ofloxacino y una baja frecuencia de uso del mismo se han asociado a peores resultados en el tratamiento de la TB-MR. La inclusión de pirazinamida y etambutol en un régimen, cuando el aislado es sensible, mejora el porcentaje de curaciones.
- Es conveniente que los tratamientos se inicien en el hospital, y si es preciso con aislamiento prolongado en hospitales especializados, y continuar en un régimen de tratamiento supervisado por personal experto en los mismos, que esté familiarizado con los efectos adversos.

5. TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

- La relación entre infección por el VIH y TB es tan estrecha que se aconseja evaluar la posibilidad de infección por el VIH en todo pacientes con TB.
- En la actualidad se dispone del nivel de evidencia suficiente para poder afirmar que la pauta estándar de tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH tiene la misma eficacia que en pacientes no infectados.
- Los regímenes basados en Rifampicina deben ser considerados preferenciales en el tratamiento de la tuberculosis y regímenes basados en Rifabutina deben ser considerados como alternativos a los anteriores.
- En pacientes en los que el uso de rifamicinas se encuentre contraindicado por alguna razón se recomienda la asociación de isoniacida, pirazinamida y etambutol, con o sin estreptomycinina. Estos regímenes se asocian a altas tasas de recidivas por lo que en estos casos la duración del tratamiento deberá ser de al menos un año.
- No es posible realizar recomendaciones firmes en cuanto a la duración del tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH. En tanto no dispongamos de datos mas concluyentes, creemos que se debe incrementar el tiempo de tratamiento a 9 meses en todo paciente infectado por el VIH con situación de inmunocompromiso, especialmente en aquellos que presenten cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200 cels/mL.

6. TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES

- El régimen recomendado en embarazadas es el que combina una pauta de isoniacida con rifampicina durante 9 meses complementado con etambutol los dos primeros meses. No es necesario la retirada de la lactancia materna cuando el tratamiento se realiza con fármacos de primera línea.
- No es necesario dar dosis suplementarias de fármacos a los pacientes que realizan diálisis, pero se recomienda suministrarlos tras la diálisis.
- En caso de enfermedad hepática severa e inestable puede ser necesario un régimen sin fármacos hepatotóxicos entre los que se incluirían etambutol, estreptomycinina, una quinolona y otro fármaco de segunda línea. La duración debiera ser entre 12 y 18 meses dependiendo de la extensión de la enfermedad y la respuesta (**B III**).
- Es preferible la pauta sin rifampicina, que casos sin sospecha de multirresistencia, combinaría isoniacida, etambutol y pirazinamida en la fase inicial del tratamiento. Si la enfermedad es extensa, puede añadirse un cuarto fármaco como una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino).
- La rifabutina es una alternativa a la rifampicina en estos pacientes porque su interacción con los fármacos anticalcineurínicos es menor y permite la coadministración con más seguridad, aunque no existen estudios clínicos aleatorizados.
- En general, cuando no puede utilizarse Isoniacida, por resistencia o toxicidad, un régimen con rifampicina, etambutol y pirazinamida durante 6 meses puede conseguir resultados similares a la pauta estándar (**B I**).
- Cuando no puede utilizarse rifampicina, por toxicidad o intolerancia, puede utilizarse un régimen de 12-18 meses de duración con isoniacida, etambutol y una quinolona (levofloxacino o moxifloxacino), suplementándose los dos primeros meses con pirazinamida (**B III**).

7. TUBERCULOSIS E INMIGRACIÓN

- Aunque no existe un programa de cribado de TB en inmigrantes en nuestro país, se debe aprovechar su primer contacto con el sistema sanitario para ofertar un programa de control de la TB (**B III**). Aunque en EEUU se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina en todos los casos, la técnica diagnóstica más útil es la radiografía de tórax que permite la identificación de lesiones sugestivas de actividad y de imágenes residuales, complementada con la baciloscopia y cultivo de esputo (**B III**).

- Antes de iniciar un tratamiento empírico se debe insistir en los antecedentes epidemiológicos del paciente (caso inicial o tratamiento previo) y conocer el patrón y tasa de resistencias de su país de origen (**B III**). Se debe realizar un antibiograma en todos los casos con cultivo positivo (**A II**).
- El tratamiento empírico en la fase inicial se debe hacer con 4 fármacos (**A I**) que se deben continuar hasta que se disponga de la sensibilidad de la cepa (**B III**).
- Es conveniente usar una estrategia de tratamiento supervisado. Se recomienda usar un tratamiento directamente observado (TDO) en los colectivos con mayor riesgo de incumplimiento terapéutico. Se debe garantizar una asistencia sanitaria gratuita y facilitar la medicación (**B III**).
- Los sistemas que detectan el traslado de pacientes a otros lugares durante el tratamiento, desde los más sencillos como informes clínicos en mano, a los más complejos como sistemas informáticos de cooperación transfronteriza, son eficaces para disminuir las pérdidas durante el tratamiento (**B III**).

8. ABANDONO DE TRATAMIENTO, RECIDIVA O FRACASO

- En todos los casos de abandono de la terapia se deben repetir cultivos y antibiograma (**B III**). Si los cultivos son positivos, el régimen de tratamiento debe comenzar desde principio con 4 drogas, hasta conocer la sensibilidad. Si los cultivos son negativos puede continuar con el tratamiento previo (**B III**). El tratamiento se debe reintroducir como TDO (**B III**).
- Si la interrupción ha ocurrido en la fase inicial del tratamiento (dos primeros meses) y ha durado más de dos semanas, se debe comenzar de nuevo el tratamiento; si la interrupción es menor de dos semanas, el régimen puede continuar, manteniendo el número de dosis totales programadas (**B III**).
- Si la interrupción ha ocurrido en la fase de continuación, y el paciente ha recibido al menos el 80% de las dosis programadas, se puede continuar el tratamiento hasta completar el total de las dosis previstas (**B III**). Si el paciente no ha recibido el 80% de las dosis programadas o la interrupción es mayor de 3 meses, el tratamiento debe reintroducirse desde el principio, con 4 drogas, hasta recibir los resultados del cultivo y sensibilidad (**B III**).
- Para los pacientes con recidiva que no recibieron TDO o que tuvieron un cumplimiento irregular es prudente inferir un riesgo elevado de resistencia adquirida y comenzar con un régimen que emplee INH, RIF y PZA junto con dos-tres drogas adicionales, que podrían incluir EMB, una fluorquinolona y un agente inyectable como SM (si no se usó en el régimen inicial) o amikacina.
- Si la recidiva ocurre en un paciente en el que existe seguridad de que recibió un tratamiento correcto puede ser apropiado iniciar el tratamiento estándar inicial con 4 drogas, al menos hasta disponer de las pruebas de sensibilidad (**A II**).
- Se define como fracaso la persistencia de cultivos positivos tras 4 meses de tratamiento apropiado o la reaparición de dos nuevos cultivos positivos consecutivos, tras una conversión temporal. En ambos casos se debe asumir que el paciente puede tener una infección por una bacteria resistente, una vez descartado el incumplimiento, y debe tratarse con varios fármacos que no haya recibido previamente. La elección del tratamiento tras el fracaso es complejo y se recomienda el consejo de un experto (**B III**).
- El tratamiento, tras el fracaso, debería incluir una quinolona, un agente inyectable (SM si no se usó en el régimen previo y era sensible) y uno o dos agentes alternativos (**B III**).

9. CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

- Es aconsejable la asignación de un responsable que coordine las actuaciones, facilite un acuerdo entre el paciente y el equipo y refuerce la contribución y responsabilidad mutuas para conseguir la curación del paciente (**C III**).
- El TDO es la estrategia de tratamiento recomendada por la OMS y por las guías americanas desarrolladas por la ATS, los CDC y la IDSA para **todos** los pacientes con TBC (**A II**), aunque en la actualidad no hay razones de peso para aconsejar el uso rutinario de TDO hasta que se demuestren mejor las situaciones en que pueda ser beneficioso.
- Se recomienda el uso de TDO en aquellos pacientes que presenten especial riesgo de contagiosidad o de incumplimiento del tratamiento (**A III**).

XI. TABLAS

Tabla 1. Datos mundiales de Tuberculosis en el año 2003

	Incidencia (millones)	Tasa de Incidencia (/100.000)	Prevalencia (millones)	Tasa de Prevalencia (/100.000)
Total	8.8	140	15.4	245
Bacilíferos	3.9	62	6.9	109
VIH positivo	0.67	11	-	-
Mortalidad	-	-	1.7	28

Fuente: Report TB. OMS. 2005⁽¹⁾

Tabla 2. Dosis de los fármacos de primera línea (recomendada por la OMS) (3, 13, 14, 19)

Fármaco	Vía de administración	Pauta Diaria	Tres veces/semana (1)	Dos veces/semana (1)
Isoniacida	Oral IV IM	5 mg/kg Máximo 300 mg	10 mg/kg Máximo 900 mg	15 mg/kg Máximo 900 mg
Rifampicina	Oral IV	10 mg/kg Máximo 600 mg	10 mg/kg Máximo 600 mg	10 mg/kg Máximo 600 mg
Pirazinamida	Oral	25 mg/kg Máximo 2 g	35 mg/kg Máximo 3g	50 mg/kg Máximo 4g
Etambutol	Oral	25 mg/kg en la fase inicial. 15 mg/kg en la fase de continuación	30 mg/kg	45 mg/kg
Estreptomina	IM	15 mg/kg Máximo 1 g	25-30 mg/kg Máximo 1,5 g	25-30 mg/kg Máximo 1,5 g

(1): Las pautas intermitentes deben ser usadas con terapia supervisada.

Tabla 3a. Pautas de tratamiento de la tuberculosis pulmonar inicial (3, 5, 6, 8, 13, 14)

Fases del tratamiento	Fármacos	Pauta de administración	Nivel de evidencia en VIH negativo	Nivel de evidencia en VIH positivo
Fase inicial (2 meses)	Isoniacida (H) (1)	2 opciones:		
	Rifampicina (R)	- Pauta diaria (3)	(A I)	(A II)
	Pirazinamida (Z)	- Pauta intermitente	(B I)	(B II)
	Etambutol (E) (2)	(3 dosis a la semana)		
Fase continuación (4 meses) (7 meses) (4)		2 opciones:		
	Isoniacida (H)	- Pauta diaria	(A I)	(A II)
	Rifampicina (R)	- Pauta intermitente (5)	(A I)	(A II)
		(2-3 dosis a la semana)		
	Isoniacida (H)	1 día a la semana	(B I)	(E I)
	Rifapentina (6)			

En negrita, pauta preferente.

1: Durante todo el periodo de tratamiento, éste se suplementará con Vitamina B6 (25-50 mg de piridoxina) en pacientes con factores de riesgo (embarazadas, desnutridos, VIH y alcohólicos).

2: En pacientes con infección por el VIH e inmigrantes procedentes de zonas donde la tasa de resistencia primaria a isoniacida sea superior al 4% debe añadirse etambutol hasta disponer del estudio de resistencias **(B III)**.

3: En pautas directamente observadas podría administrarse 5 días en semana. No hay estudios que comparen el régimen de 5 días frente al de 7, pero seguramente es efectivo **(A III)**.

4: En Pacientes VIH + (< 200 CD4) y/o población general con formas cavitadas y con cultivos positivos después de 2 meses de tratamiento, la fase de continuación debe alargarse hasta los 7 meses (duración total: 9 meses) **(A II)**.

5: Las pautas intermitentes deben utilizarse con terapia directamente observada.

6: Rifapentina no comercializada en España. No puede usarse este régimen en pacientes VIH +, ni en pacientes con cavitación y bacilíferos después de 2 meses del comienzo de la terapia inicial.

Tabla 3b: pauta preferente para la población general

Fases del tratamiento	Fármacos	Pauta de administración	Nivel de evidencia
Fase inicial (2 meses)	Isoniacida (H) (1) Rifampicina (R) Pirazinamida (Z)	Pauta diaria (3)	(A I)
Fase continuación (4 meses) (7 meses) (4)	Isoniacida (H) Rifampicina (R)	2 opciones: - Pauta diaria - Pauta intermitente (5) (2-3 dosis a la semana)	(A I) (A I)

Ver comentarios de la tabla 3a.

Tabla 4a. Preparados comerciales combinados. Fase inicial

Preparado comercial	Dosis/ comprimido	Número de comprimidos según peso	Precio / día
Rifater®	H: 50 mg R: 120 mg Z: 300 mg	< 50 kg: 4 comp. 50-65 kg: 5 comp. > 65 kg: 6 comp.	5 comp.: 1,38 € 6 comp.: 1,6 €
Rimcure®	H: 75 mg R: 150 mg Z: 400 mg	> 40 kg: 4 comp.	1,84 €
Rimstar®	H: 75 mg R: 150 mg Z: 400 mg E: 275 mg	> 40 kg: 4 comp.	2,24 €

H. isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; y E: etambutol.

Tabla 4b. Preparados comerciales combinados. Fase de continuación

Preparado comercial	Dosis/ comprimido	Número de comprimidos/día	Precio / día
Rifinah® Rimactazid®	H: 150 mg R: 300 mg	2 comp.	0,86 €
Tisobrif®	H: 300 mg R: 600 mg piridoxina: 50 mg	1 sobre	0,96 €

Tabla 5. Duración del tratamiento e indicaciones de corticoides en la tuberculosis extrapulmonar

Localización	Duración del tto	Corticoides
Miliar	6 meses (B III)	No
Pleural	6 meses (A II)	Sí, pero no hay datos suficientes (C I)
Ganglionar	6 meses (A II)	Si reacción paradójica y/o SRI
Osteo-articular	9 meses (B III)	No
Genitourinaria	6 meses (A II)	No
SNC	12 meses (B II)	Sí (A I)
Pericarditis	6 meses (A II)	Sí (A I) En VIH (B I)

SNC: Sistema nervioso central; SRI: Síndrome de reconstitución inmune.

Tabla 6: Estadios de gravedad en la meningitis tuberculosa

Estadio I	Consciente, no focalidad neurológica, no signos meníngeos
Estadio II	Consciente con alteraciones del comportamiento, irritación meníngea, signos menores de focalidad neurológica (afectación de pares craneales o hemiparesia)
Estadio III	Convulsiones, bajo nivel de consciencia con severos signos neurológicos focales

Tabla 7: Pautas de tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente

Patrón de resistencia	Régimen recomendado	Duración (meses)	Comentarios
Resistencia a H (± S)	R + Z + E (± FQ): 2 meses R + E: 7 meses	9	>95% de curaciones si se usan 4 drogas en fase inicial y R + E ó S en la de continuación. FQ puede recomendarse en enfermedad extensa (B III).
Resistencia a H (± S)	R + Z + E (± FQ)	6	Si se usa Z durante los 6 meses (B II).
Resistencia a R	H + Z + E (± FQ)	12-18	
Resistencia a H + R (± S)	FQ + Z + E + Agente inyectable ± un agente alternativo	18 -24	La prolongación del tratamiento reduce riesgo de recaída. Añadir uno o más fármacos alternativos si hay enfermedad extensa. La cirugía puede estar indicada.
Resistencia a H + R + E ó Z (± SM)	FQ + E y/o Z si son activos + Agente inyectable + un agente alternativo	24	Usar fármacos de 1ª línea que sean sensibles. Para una enfermedad más extensa y/o un tratamiento más corto añadir un agente inyectable los 2 primeros meses (B III). La cirugía puede estar indicada

H = isoniacida, S = estreptomina, R = rifampicina, Z = pirazinamida, E = Etambutol,

FQ = fluorquinolona (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino)

Agentes inyectables = estreptomina, amikacina, kanamicina ó capreomicina.

Agentes alternativos = etionamida, protionamida, cicloserina, PAS, claritromicina, amoxicilina-clavulánico, linezolid.

Tabla 8: Dosis y CMI de fármacos inyectables y agentes de segunda línea

Fármaco inyectable	CMI (ugr / mL)	Dosis diaria adulto
Estreptomina	0.25 - 2.0	15mg / kg
Amikacina	0.5 - 1.0	15mg / kg
Kanamicina	1.5 - 3.0	15mg / kg
Capreomicina	1.25 - 3.5	15mg / kg
Fármacos de 2ª línea		
Ciprofloxacino	0.25 - 2.0	750mg /12 h
Ofloxacino	0.25 - 2.0	400mg /12 h
Moxifloxacino	0.12 - 0.5	400mg / día
Gatifloxacino	0.25	400mg / día
Levofloxacino	0.25 - 1.0	500mg / día
Etionamida	0.3 - 1.2	250-500mg /12 h
Cicloserina	no establecida	250-500mg /12 h
PAS	1.0	9 -12 gr / día

Tabla 9: Seguridad de los fármacos antituberculosos de primera línea en el embarazo

FÁRMACO	CATEGORÍA FDA EN EMBARAZO
Isoniacida	C
Rifampicina	C
Pirazinamida	C
Etambutol	B
Estreptomina	D

SIGNIFICADO DE LAS CATEGORÍAS DE TERATOGENIA DE LA FDA

- Categoría A: Estudios controlados en gestantes no han demostrado riesgo para el feto. Medicamentos considerados "seguros".
- Categoría B: En animales no han demostrado riesgo de malformaciones, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.
- Categoría C: Sin estudios en humanos ni animales, o en animales han demostrado originar malformaciones, pero estudios controlados en gestantes no han detectado casos.
- Categoría D: Evidencia de riesgo fetal, pero en determinadas patologías maternas los beneficios pueden superar a los riesgos.
- Categoría X: Evidencia de riesgo fetal. Los riesgos superan a cualquier beneficio. Medicamentos de alto riesgo, absolutamente contraindicados durante el embarazo.

ANEXO I (NIVELES DE EVIDENCIA)**FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN**

- | | |
|---|--|
| A | Buena evidencia para recomendar su uso. |
| B | Moderada evidencia para recomendar su uso. |
| C | Pobre evidencia para recomendar su uso. |
| D | Moderada evidencia para desaconsejar su uso. |
| E | Buena evidencia para desaconsejar su uso. |

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

- | | |
|-----|---|
| I | Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico, aleatorizado y controlado. |
| II | Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico no aleatorizado, o estudio de cohortes o casos-control, preferiblemente de más de un centro. |
| III | Recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos. |

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, calle Reposo 6, bajo 6, 41002 Sevilla. Teléfono 954389553 Fax 954375351. Correo electrónico: secretariatecnica@saei.e.telefonica.net

Avances en Enfermedades Infecciosas es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente en Enfermedades Infecciosas, publicado 6 veces al año por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Pretende facilitar el conocimiento de lo publicado en la literatura científica, pero el tratamiento de los pacientes o la metodología de los procedimientos diagnósticos no pueden estar basados exclusivamente en estos comentarios. Tampoco lo divulgado en **Avances en Enfermedades Infecciosas** pretende sustituir el contenido de la publicación original, sino por el contrario, estimular su lectura. Los comentarios pueden reflejar opiniones personales de cada Redactor que no tienen porqué coincidir con las de SAEI.

Depósito Legal: SE-99-2000. ISSN: 1576-3129. Todos los derechos reservados.

En la edición de esta publicación han colaborado como Socios Protectores de SAEI los Laboratorios **Abbott**, **Boehringer Ingelheim**, **Glaxo-SmithKline**, **Pfizer** y **Roche** y como Socios Patrocinadores de SAEI los Laboratorios **Gilead**, **Merck Sharp & Dohme** y **Shering Plough**.