



Guías de
**Diagnóstico, tratamiento
y prevención de la tuberculosis**

HOSPITAL MUÑIZ / INSTITUTO VACCAREZZA

Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la **tuberculosis**

HOSPITAL MUÑIZ - INSTITUTO VACCAREZZA

Coordinadores:

Domingo Palmero - *Jefe de División Tisioneumonología, Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz (HIFJM)*

Graciela Cragolini de Casado - *Directora del Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza UBA (ITRV)*

Jorge Castagnino - *Jefe de Unidad Tisioneumonología (HIFJM)*

Rosa M. Musella - *Jefe de Unidad Tisioneumonología (HIFJM)*

Autores:

Omar Aidar - *Médico de Planta Tisioneumonología (HIFJM)*

Marta Ambroggi - *Jefa de Departamento Bacteriología de la Tuberculosis (ITRV)*

Arévalo Jave José - *Médico de planta del Servicio de Cirugía (HIFJM)*

Maria C. Brian - *Programa de Control de Tuberculosis, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires*

Ethel Canedo - *Servicio de Kinesiología (HIFJM)*

Mónica Cufre - *Médico de Planta Tisioneumonología (HIFJM)*

Verónica Curras - *Farmacéutica de planta (HIFJM)*

Pablo González Montaner - *Médico de Planta Tisioneumonología (HIFJM)*

Silvia Krugliansky - *Jefa de División Farmacia (HIFJM)*

Nilda Leidi - *Jefa del Servicio de Kinesiología (HIFJM)*

Eduardo Moraña - *Médico de planta del Servicio de Cirugía (HIFJM)*

Graciela Pizzariello - *Jefa del Departamento Medicina (HIFJM)*

José L. Reggiani - *Laboratorio Fisiopatología Respiratoria (HIFJM)*

Christian Rizzo - *Jefe del Departamento Radiología (ITRV)*

Marisa Vescovo - *Jefa del Departamento Internación (ITRV)*

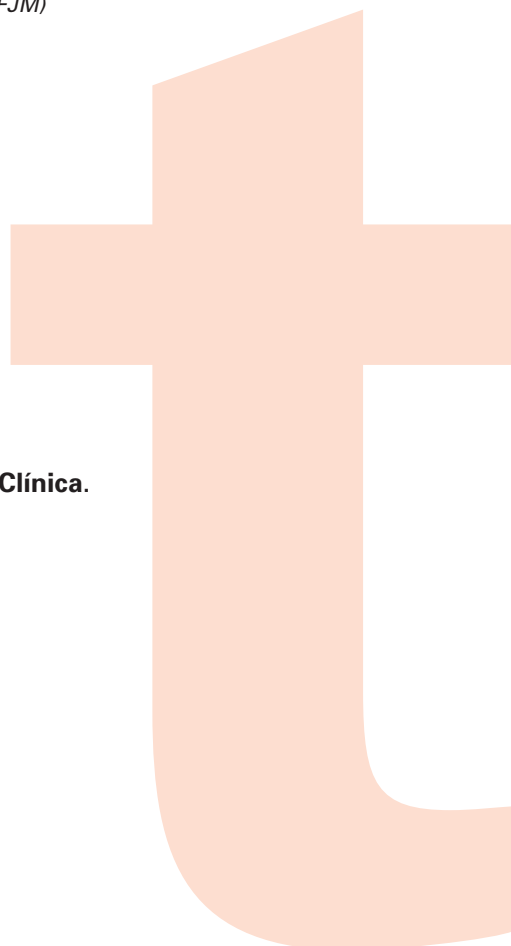
Trabajo elaborado en el marco del

Curso 2010 de Actualizaciones para la Calidad de la gestión Clínica.

Directores:

Dra. Margarita Belda Montero

Dr. Domingo Palmero



Índice

Introducción	4
Diagnóstico clínico	5
Diagnóstico de laboratorio	6
Diagnóstico por imágenes	9
Tratamiento de la tuberculosis fármacosensible	11
Tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente	17
Tratamiento de la tuberculosis pediátrica	19
Tratamiento quirúrgico	22
Tratamiento kinésico en tuberculosis	23
Dispensa de fármacos antituberculosis	25
Criterios de internación en tuberculosis	27
Prevención	28
Control de infecciones	33
Tuberculosis cutánea	35
Bibliografía	39

Introducción

Argentina es un país de mediana incidencia de tuberculosis (TB), con un informe oficial de 10.452 nuevos casos en 2008, que representa una tasa de incidencia de 26,3/100.000 habitantes¹. La red de TB de la Ciudad de Buenos Aires con una incidencia superior a la media del país (36,5/100.000) diagnosticó en 2009 1.095 casos de los cuales el 55% corresponde a personas nacidas en el extranjero, fundamentalmente Bolivia, Perú y Paraguay².

El Hospital de Infecciosas Dr. Francisco Javier Muñiz (Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires) y el Instituto de Tisineumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza (Universidad de Buenos Aires) informaron en el mismo período 723 casos, cifra solamente superada en el país por las notificaciones de la Provincia de Buenos Aires, constituyendo el centro de referencia más importante en TB de la República Argentina. Un grupo de expertos en TB ha consensuado y redactado estas Guías, que reflejan la experiencia de ambas Instituciones en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Diagnóstico Clínico

Tuberculosis pulmonar:

La localización pulmonar de la TB es la más frecuente pero puede observarse en cualquier órgano. El cuadro clínico es de comienzo insidioso y naturaleza crónica. Esto dificulta el diagnóstico precoz. El síndrome de impregnación bacilar está constituido por síntomas generales como astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso, febrícula vespertina y sudoración nocturna asociada a signo sintomatología respiratoria (tos, expectoración, disnea). En aproximadamente 20 % de los casos los síntomas constitucionales son el único hallazgo de enfermedad^{3,4}.

Si bien el paciente puede presentar disnea, dolor torácico, hemoptisis, la tos es por mucho el síntoma pulmonar más frecuente; al inicio puede ser seca y a medida que avanza la enfermedad se transforma en productiva, con expectoración mucosa, mucopurulenta o hemoptoica.

Es importante evaluar con baciloscopía de esputo a todos los pacientes con tos y expectoración de más de 2 semanas de evolución (sintomático respiratorio), especialmente si se asocia a fiebre y pérdida de peso^{3,5,6}.

Otras formas de presentación son la pseudoneumónica, la hemoptisis franca y un cuadro febril que puede simular un estado gripal. Las manifestaciones clínicas de la TB se ven influenciadas por la edad y el estado de la inmunidad.

En pacientes mayores de 65 años los síntomas inespecíficos son los más frecuentes como por ejemplo la fiebre de origen desconocido. Este tipo de presentación debe ser tenida en cuenta en el momento de la evaluación, dado que el diagnóstico tardío conduce a un aumento de la morbimortalidad⁷. Los hallazgos clínicos de la TB en el paciente infectado con el VIH dependen de la severidad de la inmunodepresión. Las personas con niveles de linfocitos T CD4+ > 200/mm³ presentan síntomas similares al inmunocompetente, y la TB queda circunscripta al pulmón. En los individuos con recuentos por debajo de esa cifra es más frecuente el compromiso extrapulmonar y las formas diseminadas.

Tuberculosis extrapulmonar:

Afecta cualquier órgano que no sea el pulmón. Incluye formas que están ubicadas parcial o totalmente dentro del tórax y son también consideradas extrapulmonares como la TB pleural, adenopatías hiliares o mediastinales.

La incidencia de localizaciones extrapulmonares es del 15 al 20% en pacientes inmunocompetentes, observándose hasta el 70% en inmunosuprimidos³. La sintomatología depende de la localización. Las más comunes son la pleural y la ganglionar. Otras localizaciones son: laríngea, abdominal, genitourinaria, osteoarticular, meníngea y cutánea pero el bacilo puede afectar cualquier órgano. Tanto por su morbilidad como por su mortalidad la meningitis tuberculosa es la de mayor gravedad encuadrándose para su diagnóstico dentro de las meningitis a líquido claro.

Tuberculosis diseminada:

Compromete más de 2 órganos. Hay gran deterioro del estado general, hipertermia, disnea, astenia e incluye signos clínicos de aquellos órganos que pueden estar afectados: derrame pleural, trastornos digestivos, hematológicos (anemia, linfopenia, trombocitopenia) hepatoesplenomegalia y a veces signos meníngeos⁸. En las evoluciones crónicas se observa compromiso del estado general y fiebre de origen desconocido⁹. En las formas agudas puede presentarse como síndrome del distrés respiratorio del adulto. La naturaleza no específica de la presentación es probablemente la causa más frecuente del retraso diagnóstico.

Diagnóstico de laboratorio

El pilar del diagnóstico de la TB se basa en la identificación del agente causal: el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* var BCG, *M. canetti*, *M. africanum*, *M. pinnipeda*, *M. microti*, *M. mungi*).

Las muestras a analizar pueden ser de origen respiratorio (esputo normal o inducido, contenido gástrico, lavado bronquial y broncoalveolar, biopsias endoscópicas o quirúrgicas,) o no respiratorias (orina, LCR, sangre y médula ósea en inmunodeprimidos, punciones aspirativas y biopsias).

Métodos bacteriológicos clásicos:

Baciloscopía¹⁰: examen microscópico de extendido de esputo, líquidos de punción, material purulento, homogeneizados de tejidos. Las dos técnicas más comunes son la tinción de Ziehl Neelsen, que muestra la ácido alcohol resistencia, y la microscopía de fluorescencia con fluorocromo auraminarodamina B y microscopios LED (light emission diode) donde se aprecian los bacilos como puntos brillantes sobre fondo negro.

La baciloscopía se cuantifica en cruces luego de la lectura de por lo menos 100 campos microscópicos:

+++ : más de 10 baar x campo.

++ : 1-10 baar x campo.

+ : 1-10 baar x 10 campos

Número de baar en 100 campos (1-10)

Se considera positiva la baciloscopía con más de 5 bacilos por 100 campos. Menor cantidad puede informarse y el médico la considerará en el contexto clínico.

La baciloscopía de la primera muestra arroja el 80% del rendimiento en los pacientes con lesiones moderadas. Aunque se aconsejan como mínimo efectuar dos baciloscopías (esputo seriado), una primer muestra positiva analizada estrictamente es altamente sugestiva de TB¹¹ y no es necesario efectuar una segunda.

Cultivo³: permite la identificación de género y especie a través de pruebas bioquímicas (catalasa, niaci-

na y nitrato reductasa) o moleculares, confirmando el diagnóstico de enfermedad. En el estado del arte actual del diagnóstico de la TB es conveniente contar con la identificación del complejo *M. tuberculosis* y una prueba de sensibilidad como mínimo a R o a H y R.

Existen dos tipos de medio de cultivo, sólidos y líquidos. En los primeros el desarrollo es más lento (mínimo 20 días a partir de baciloscopías ++ o +++) pero puede visualizarse la morfología de las colonias. Se considera positivo un cultivo con más de 10 colonias aunque los de menor número deben considerarse en el contexto clínico. Los medios líquidos permiten un desarrollo más rápido de las micobacterias (son la base de los métodos denominados rápidos) pero no se aprecia la morfología de las colonias. Previo a la siembra el material debe decontaminarse (por ejemplo con el método de Petroff, NaHO al 4%).

Los medios sólidos usualmente empleados son el Lowenstein Jensen y Stonebrink en base a huevo y el Middlebrook 7H10 en base a agar. Existen varios medios líquidos en base a caldo, entre ellos el de Dubos y el Middlebrook 7H12.

Los métodos automatizados como el BACTEC MGIT 960 (en la actualidad el método rápido de referencia), utilizan medio líquido y un revelado de desarrollo bacteriano por fluorescencia permitiendo en 10-13 días obtener resultados positivos. Los negativos se observan hasta 42 días.

Por último existe la posibilidad de identificación del complejo *M. tuberculosis* sin necesidad de cultivo a través de la amplificación de material genético bacilar de las muestras por PCR e identificación por hibridación de sondas de ADN. La altísima sensibilidad de la PCR exige para evitar falsos positivos trabajar solamente con muestras que tengan baciloscopías positivas.

Pruebas de sensibilidad: se aconseja el estudio como mínimo de la resistencia a R o mejor a H y R en todos los casos de TB pulmonar bacilífera.

El estándar de oro es el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset (1963)¹², en el que se mide el desarrollo micobacteriano en tubos con concentraciones estandarizadas de las drogas de 1ª. y 2ª. línea. El mínimo desarrollo para efectuar este método es de 20 colonias. Un desarrollo de más del 1% del tubo control indica resistencia bacteriana. El inconveniente del método es la lentitud del desarrollo micobacteriano, dado que para la obtención de resultados requiere desde 60 hasta 120 días. La siembra directa en los tubos con y sin drogas de las baciloscopías ++ o +++ puede llegar a la obtención de resultados de resistencia bacteriana en 20 días.

La detección de resistencia a Z se efectúa mediante la prueba de la pirazinamidasasa (Wayne) o por métodos rápidos en medio líquido. La interpretación de los resultados resulta controversial¹³.

La interpretación de las pruebas de sensibilidad en TB es discutida. Se acepta que la detección de resistencia a H y a R es altamente concordante con la clínica del paciente, la concordancia es menor para S y Z y variable en el caso del E. Respecto de las pruebas para drogas de segunda línea (DSL), la Red Supranacional de Laboratorios (OMS) considera que deben efectuarse para una fluoroquinolona (habitualmente ofloxacina) y un aminoglucósido (habitualmente kanamicina) a fin de detectar TBXDR. Los resultados de las pruebas de sensibilidad para el resto de las DSL deben interpretarse en el contexto clínico¹⁴.

El Laboratorio Abel Cetrángolo del Hospital Muñiz/UBA efectúa pruebas de sensibilidad por método de las proporciones y métodos rápidos (MGIT 960) para las siguientes drogas: H, R, S, E, PAS, Cs, Km y para Z por el método de Wayne.

El Hospital F. J. Muñiz efectúa tamizaje mediante baciloscopía por laboratorio de guardia a todos los ingresos que son sospechosos de TB.

Métodos rápidos económicos:

Recientemente OMS aprobó tres métodos rápidos económicos para detectar farmacorresistencia: Nitrataza (Griess)¹⁵, Rezasurina y el MODS (observación microscópica directa y prueba de sensibilidad). Los tres permiten detectar resistencia a H y R en lapsos desde 7 hasta 30 días. Su costo es mínimo.

Métodos moleculares:

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son caras, de alta especificidad y de exagerada sensibilidad, por lo que para evitar falsos positivos solamente se analizan esputos BAAR positivos.

Se basan en la amplificación de material genético bacilar por algún tipo de PCR, la hibridación con sondas que detecten genes específicos del complejo *M. tuberculosis* y de resistencia a R (rpoB) y a H (katG e inhA) y un posterior revelado. Un prototipo es la prueba de Hain.

La correlación con el método de las proporciones es excelente en muestras con baciloscopías positivas. Recientemente ha comenzado a utilizarse un método totalmente automatizado basado en PCR asociada a la prueba de “faros moleculares” que en menos de 2 horas y a partir del esputo brinda diagnóstico de *M. tuberculosis* y sensibilidad o resistencia a R (GeneXpert)¹⁶.

Recursos diagnósticos no bacteriológicos:

Anatomía patológica: en muestras de biopsias (pleural, ganglionar, transbronquial, dérmica, etc) el hallazgo microscópico del granuloma caseificante característico de la TB es altamente sugestivo de la enfermedad. Aunque las tinciones para BAAR sean positivas, no confirman en forma absoluta la enfermedad. Parte del material obtenido debe enviarse en solución fisiológica al laboratorio de TB para homogeneización y cultivo.

Adenosín deaminasa (ADA): marcador de actividad linfocitaria, se encuentra elevada en TB de las serosas y en la meningitis TB. De acuerdo a la Red Nacional de Bacteriología de la TB, en pleuresías serofibrinosas, un valor de ADA ≥ 60 U/l tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 94% para el diagnóstico de TB¹⁷. En pericarditis, ascitis y meningitis el valor diagnóstico y la línea de corte para determinar positividad son controversiales.

Detección serológica: ELISA

- Detecta anticuerpos circulantes
- La sensibilidad varía con el antígeno utilizado
- Baja sensibilidad en niños; en TBC extrapulmonares; en pacientes HIV+.
- Es una técnica de tamizaje.

T-SPOT.TB (o ELISPOT) y QuantiferonTB Gold in tube¹⁸: son técnicas modernas de detección de infección latente. Consisten en la exposición de los linfomonocitos del sujeto durante 6 – 24 horas a antígenos del *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP 10 y TB 7.7) midiendo la respuesta inmunitaria celular a través de la producción de gamma interferon.

Las pruebas pueden dar resultado positivo, negativo o indeterminado, con independencia de la vacunación BCG o infección micobacteriana en general (hay reacciones cruzadas con *M. Kansasii*, *szulgai* y *marinum*). Son de poca utilidad para detectar infección latente en pacientes HIV/Sida con inmunodepresión avanzada^{19, 11}.

Estudios sanguíneos: tienen solamente un valor de orientación y seguimiento en el paciente con TB.

1. Hemograma: se observa principalmente anemia hipocrómica ferropénica en pacientes con larga evolución y desnutrición asociada. El hematocrito disminuye francamente luego de hemoptisis moderadas a graves.

Las formas avanzadas de TB, así como las diseminadas presentan leucocitosis neutrofílica (inclusive con granulaciones tóxicas), al mejorar la enfermedad con el tratamiento, la fórmula blanca vira a una linfocitosis relativa.

2. Eritrosedimentación: suele elevarse moderadamente, disminuyendo con el curso del tratamiento anti-TB. En pacientes VIH/Sida suele estar por encima de los 100 mm en la primera hora debido a la hipergammaglobulinemia policlonal asociada a la anemia.

3. Proteinograma electroforético: se aprecia en formas avanzadas, especialmente de larga evolución, hipoalbuminemia con elevación de gamma globulina.

Examen de orina: la piuria ácida abacteriana es un clásico indicador de sospecha de TB renal, pudiéndose observar también hematuria y proteinuria. Frente a un cuadro clínico compatible se debe solicitar urocultivo seriado para micobacterias.

Líquido cefalorraquídeo: la meningitis TB es a líquido claro, con hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. La presencia de más de 2 g/dl de proteinorraquia hace sospechar existencia de bloqueo a la circulación del LCR. La celularidad es baja (usualmente menos de 300 elementos) a predominio neutrofílico en los primeros días de la meningitis y luego linfomononuclear.

Diagnóstico por imágenes

Radiografía de tórax:

La radiografía (Rx) de tórax es el primer método de diagnóstico por imágenes y en la mayoría de los casos el único. El primer estudio debe incluir las proyecciones pósterio-anterior y látero-lateral (frente y perfil). Una Rx de tórax normal tiene un alto valor predictivo negativo especialmente en pacientes inmunocompetentes, la frecuencia de falsos negativos es de 1%²⁰. Este porcentaje se incrementa a un 7-15% en pacientes HIV positivos²¹. Las manifestaciones radiológicas dependen de factores del huésped: edad, inmunosupresión, TB previa y varían en la TB primaria y extraprimaria.

Radiografía en la tuberculosis primaria:

Pueden observarse:

1- Linfadenopatias hiliares hasta un 96% en niños, siendo también observable en adultos con HIV.

Más frecuentes unilaterales y del lado derecho.

2- Opacidades parenquimatosas de espacio aéreo: consolidación localizada más frecuentemente en los lóbulos inferiores, y en el pulmón derecho. En niños menores de dos años se observan atelectasias lobares o segmentarias, sobre todo en segmentos anteriores de lóbulos superiores y lóbulo medio. En los 2/3 de los casos el foco parenquimatoso resuelve sin secuelas en la Rx de tórax. Esta resolución puede llevar hasta 2 años. En el resto de los casos la cicatriz radiológica persiste y puede calcificar. La combinación de las adenopatías hiliares, linfadenitis y el foco parenquimatoso de Ghon se denomina complejo de Ranke (1917).

3. Opacidades parenquimatosas del intersticio: la forma miliar es la más común. Se ve usualmente en niños e inmunocomprometidos. En general la Rx de tórax es normal al principio de los síntomas y la hiperinsuflación puede ser un signo precoz. El hallazgo radiográfico clásico corresponde a nódulos de entre 2-3 mm de distribución homogénea, con gradiente ápico basal y ligero predominio en las bases. Pueden resolver entre los 2 a 6 meses con tratamiento. Pueden coalescer y formar consolidaciones focales y difusas

4. Enfermedad traqueobronquial: atelectasias e hiperinsuflación

5. Derrame pleural: puede ser la única manifestación de tuberculosis. Es infrecuente en niños y en general se presenta en forma unilateral. Las complicaciones (empiema, fístula y erosión ósea) son raras. El engrosamiento pleural y la calcificación pueden observarse como secuelas de la enfermedad.

Radiografía en la TB extraprimaria:

El hallazgo más temprano es la consolidación del espacio aéreo, habitualmente pobremente definida, localizada en segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores. Con el progreso de la enfermedad podemos observar compromiso lobar superior, habitualmente excavado: lobitis superior excavada.

La cavitación se observa en un 50% de los pacientes²². En las formas avanzadas las cavidades son múltiples y se localizan en cualquier campo, siendo la ubicación más frecuente los campos superiores, segmentos apical y posterior del lóbulo superior derecho y apicoposterior del izquierdo y en segundo lugar en el segmento apical del lóbulo inferior. Las características que definen una cavidad son: a) imagen anular hiperclara, sin parénquima en su interior b) anillo opaco c) bronquio de avenamiento d) nivel hidroaéreo. No es necesario que estén presentes los cuatro ítems, ya que con la observación de la imagen anular hiperclara y la presencia de $\frac{3}{4}$ partes de anillo opaco podemos hacer diagnóstico de cavidad. Cuando se observa el bronquio de avenamiento constituye junto a la imagen anular el "signo de la raqueta".

Linfadenopatías y neumotórax solo se ve en el 5% de los enfermos²³.

La estenosis bronquial se observa entre un 10% y 40 % de los pacientes con TB activa²⁴.

Las diseminaciones hematógenas, se caracterizan por presentar nodulillos de distribución uniforme, de vértice a base, con un tamaño y densidad variables, pudiendo ser de grano fino o grano grueso.

El derrame pleural se observa en un 18% de los pacientes, pudiendo ser libres en la cavidad pleural o tabicados. Pueden resultar en un empiema tuberculoso y fístula broncopleural.

En pacientes con larga evolución de la TB puede reconocerse: desviación de la tráquea con distorsión de la anatomía (tráquea en bayoneta), retracción de la cisura menor con pleura fija (signo de De Marko), elevación del hemidiafragma con imagen en tienda de campaña, elevación del hilio (hilio en lluvia).

Radiografía descentrada de vértice:

Está indicada en lesiones mínimas apicales, no concluyentes en la Rx de tórax habitual.

Utilidad de la tomografía axial computada (TAC):

Si bien la mayor parte de los casos de TB pueden seguirse solo con Rx simple de tórax, existen circunstancias en las que es necesario el uso de la TAC. La misma permite detectar lesiones mínimas, enfermedad de la vía aérea y diseminación endobronquial observándose el denominado patrón de árbol en brote, que no es específico de la TB y corresponde al llenado de bronquios centrilobulillares con exudado inflamatorio.

En el caso de adenopatías hiliares puede demostrar la hipodensidad central de los ganglios secundaria a necrosis, hallazgo altamente sugestivo de enfermedad activa.

Ultrasonografía en el diagnóstico de la tuberculosis:

La ecografía o ultrasonografía es un método auxiliar importante a indicar en determinadas localizaciones de la TB:

1 - Estudio de colecciones en serosas: líquido en cavidad libre, tabicaciones, engrosamiento (pleura, pericardio, peritoneo).

2 - Determinación del contenido sólido o líquido de adenopatías.

3 - En abdomen es altamente sugestivo de enfermedad granulomatosa diseminada (especialmente TB pero no es un patrón específico) en inmunocomprometidos (HIV/Sida, por ejemplo) la presencia de imágenes hipoecoicas a nivel hepático y esplénico asociado a múltiples adenopatías, frecuentemente hipoecoicas, abdominales y retroperitoneales²⁵.

Tratamiento de la tuberculosis fármacosensible

Fármacos antituberculosis ^{26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}: la Organización Mundial de la Salud clasifica a los fármacos anti-TB en cinco grupos:

I - Drogas de primera línea orales: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y rifabutina (no disponible esta última en Argentina).

II - Drogas inyectables: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm) y estreptomycin (Sm).

III - Fluoroquinolonas: levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx), gatifloxacina (Gfx).

IV - Drogas de segunda línea orales: cicloserina (Cs)/terizidona (Tz), etionamida (Eto)/protionamida (Pt), ácido p-amino salicílico (PAS).

V - Miscelánea de fármacos con distintos niveles de actividad sobre M. tuberculosis: clofazimina, linezolid, amoxicilina-clavulánico, imipenem/cilastatina, isoniacida en altas dosis (15-20 mg/kg/día), tioacetazona, claritromicina.

En la tabla 1 se muestran las dosis y efectos adversos de los fármacos de primera línea orales disponibles en Argentina y la estreptomycin.

Tratamiento original:

Es el tratamiento que se aplica a los casos de TB sin tratamiento previo o con tratamiento previo menor a un mes.

Esquemas de tratamiento^{26, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39.}

El esquema de tratamiento en adultos y niños está constituido por la triple asociación bactericida compuesta por H, R y Z. Se agrega un cuarto fármaco como el E ya que la resistencia inicial a H y S es elevada en muchos países y se podría estar realizando una monoterapia encubierta. Si bien la S es bactericida, se prefiere asociar como cuarta droga el E (excepto en meningitis TB donde se utiliza S) de baja resistencia inicial y administración oral. Los regímenes farmacológicos son bien tolerados, de baja toxicidad y se administran en 2 fases:

a) Fase intensiva o esterilizante: dos meses de H R Z E en forma diaria que incluye 60 tomas.

b) Fase de consolidación: cuatro meses de H R en forma diaria que corresponde a 120 tomas, o en forma intermitente (3 veces por semana), que corresponde a 48 tomas.

La fase intensiva suele extenderse empíricamente hasta 3 meses si la enfermedad es grave y la baciloscopia persiste positiva al segundo mes. Se recomienda una fase de consolidación más prolongada, de 7-10 meses con H R diaria para los pacientes con formas graves de TB pulmonar, extrapulmonar y diseminada. En la forma extrapulmonar pleural y en pulmonares mínimas y moderadas se utiliza el esquema de 6 meses (2HRZE/4HR). Estos esquemas terapéuticos logran la curación de casi el 100 % de los enfermos, con 1 a 2 % de recaídas.

Esquemas alternativos^{34.}

En caso de no poder utilizar algún fármaco de primera línea (por toxicidad o monorresistencia), se aconsejan los siguientes esquemas alternativos:

Sin H: 2 REZS / 7 RE (9-12 meses según extensión lesional).

Sin R: 2 HEZS / 10 HE (12 meses)

Sin Z: 2 HRES / 7 HR (9 meses)

Sin E: 2 HRZS / 4 HR (6 meses)

Fármacos en dosis fijas:

Existen diferentes presentaciones farmacológicas que asocian 2 (H 150 mg + R 300 mg), 3 (H 75mg + R 150mg + Z 400mg) y 4 fármacos (H75mg + R 150 mg + Z 400 mg + E 275 mg) en dosis fijas^{40, 41}. Estas asociaciones son muy útiles ya que facilitan la toma de la medicación cuando el tratamiento no se supervisa, evitando el abandono parcial de los fármacos, no generándose así resistencias.

Uso de corticoides:

Están indicados en la pericarditis y en la meningitis. Se recomienda una dosis de meprednisona 0,5 a 1 mg/kg/d por 30 días. En la meningitis TB se ha demostrado que el uso inicial de corticoides disminuye la mortalidad, no así las secuelas de la enfermedad^{42, 43}. En pediatría^{44, 45, 46} se añade la indicación de corticoides en pacientes con masas ganglionares que compriman la vía aérea, distrés respiratorio, enfisema o enfermedad parenquimatosa grave que no se resuelve, y también en el granuloma endobronquial que ocasiona patología enfisematosa por acción valvular. En las formas miliares es controvertido, pero se indica en aquellas formas con mala evolución e insuficiencia respiratoria. Se utiliza meprednisona 0,5 a 1 mg/kg /día durante 6-8 semanas y luego se quita con reducción gradual.

Tabla 1- Fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis en adultos:

Fármaco	Actividad	Dosis diaria	Dosis trisemanal	Presentación	Efectos adversos	Penetración en el SNC
Isoniacida	Bactericida	5 mg/kg/d (300 mg/d)	10 mg/kg/d	Comp. de 100 y 300 mg	Hepatitis tóxica (<2%, aumenta con la edad y asociación con otros fármacos). Neuropatía periférica Excitación del SNC (convulsiones) Síndrome pseudo lúpico. Reacciones de hipersensibilidad, acné.	Concentraciones iguales a las séricas.
Rifampicina	Antibiótico bactericida	10 mg/kg/d (600 mg/d)	10 mg/kg	Cápsulas 300 mg Jarabe 20 mg/ml	Intolerancia gástrica Hipersensibilidad cutánea. Hepatitis tóxica. Reacciones inmunológicas (en tratamiento intermitente) leves: síndrome pseudo gripal. graves*: PTT, trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda. Interacciones farmacológicas**. Coloración naranja de fluidos corporales, ropas y lentes de contacto.	10-20% de los niveles séricos, mejora con la inflamación meníngea.
Pirazinamida	Bactericida	25 mg/kg/d	35 mg/kg	Comp. 250 mg	Hepatitis tóxica (relacionada con la dosis). Trastornos gastrointestinales. Artritis gotosa; hiperuricemia asintomática que no requiere tratamiento. Rash por hipersensibilidad. Dermatitis fotosensible.	Concentraciones igual a las séricas.
Etambutol	Bacteriostático	20 mg/kg/d	30 mg/kg	Comp. 400 mg	Neuritis óptica retrobulbar, relacionada con la dosis. Reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Alopecia.	Penetración escasa aún con inflamación.
Estreptomicina	Antibiótico bactericida	15 mg/kg/d IM o EV en infusión lenta	15 mg/kg	F. amp. 1 g	Ototoxicidad (acústica y vestibular), se incrementa con las dosis acumuladas. Nefrotoxicidad. Neurotoxicidad (parestias peribucales).	10-30% de los niveles séricos, mejora con la inflamación meníngea.

* Su aparición implica la suspensión definitiva de la R.

**La R es un potente inductor del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) por lo que presenta numerosas interacciones farmacológicas.

Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales:

Diabetes: es la asociación morbosa más frecuente. Los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo de tener TB, especialmente cuando la diabetes es severa y de difícil control. Dada la inmunodepresión que produce la diabetes, se recomienda la prolongación del esquema terapéutico a 9 meses (2HREZ/7HR). Debe recordarse que R reduce los niveles séricos de hipoglucemiantes como las sulfonilureas y biguanidas, por lo que debe realizarse el estricto seguimiento para mantener niveles aceptables de glucemia o indicar insulina. También es mayor el riesgo de polineuritis por H, por lo que se debe administrar como prevención piridoxina (25mg/d).

HIV/Sida^{47, 48, 49}: el tratamiento de la TB es prioritario en estos pacientes respecto de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la que se indica en lo posible a las 2 semanas de tratamiento antituberculosis cuando los CD4+ sean inferiores a 100 céls/ μ L, entre 4 y 8 semanas con recuentos entre 100 y 200 y a partir de las 8 semanas cuando los recuentos oscilen entre 200 y 350 céls/ μ L

Siempre debe incluir R, dado que existe un aumento de la mortalidad en regímenes sin esta droga. No deben emplearse regímenes intermitentes en pacientes con niveles de CD4 inferiores a 200/ μ L (o si se desconocen).

La duración del tratamiento se extiende a 9 meses a expensas de la segunda fase.

El uso de TARGA en pacientes con TB/Sida se ve limitado por la superposición de efectos tóxicos, las interacciones farmacológicas y las reacciones paradójales al tratamiento en lo que se ha denominado síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).

La R es un potente inductor del sistema citocromo P-450 hepático CYP3A por lo que interactúa con todos los inhibidores de la proteasa (impide su uso concomitante) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN: nevirapina y delarvidine) provocando niveles subterapéuticos. Esto se asocia con incompleta supresión de la replicación viral y aparición de mutantes resistentes del HIV. Algunos efectos adversos, como la polineuropatía periférica asociada con la H, pueden verse potenciados por el uso de TARGA incluyendo inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos (ITRN) como estavudina (d4T), didanosina (ddl) o zalcitabina (ddC), también la hepatotoxicidad relacionada con la H, R y Z puede favorecerse con el uso de IP o ITRNN.

Por esta razón, la administración concomitante de R con estos fármacos antirretrovirales obliga a modificar sus dosis. Por ejemplo, R reduce los niveles plasmáticos de efavirenz en un 13% a 37%, por lo que se sugiere incrementar la dosis de este a 800 mg/diarios si es tolerada. Se prefiere como esquema inicial efavirenz asociado a dos ITRN o a un ITRN (emtricitabina) y un ITRNucleosídico (tenofovir) en el TARGA concomitante a la administración de R. Existe la posibilidad de emplear regímenes de 3 ITRN (zidovudina, lamivudina, abacavir) cuando se usa concomitantemente R, pero su eficacia antirretroviral es menor. Respecto de los nuevos fármacos antirretrovirales: raltegravir (inhibidor de la integrasa) y el maraviroc (antagonista de correceptores CCR5) interactúan con la R, por lo que se aconseja vigilar su dosificación.

El inicio de la TARGA en pacientes con por HIV suele acompañarse de un incremento en los valores de linfocitos T CD4 + y de una reconstitución inmunológica parcial. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) asociado con la TARGA en pacientes con TB suele presentarse entre 1 y 3 meses después del inicio de los antirretrovirales bajo la forma de una adenitis mediastinal, periaórtica, mesentérica o periférica, en especial de localización supraclavicular acompañada de fiebre y leucocitosis. También se ha descrito esta respuesta bajo la forma de una pleuresía con derrame y granulomas tuberculoideos en la biopsia pleural. Tiene una frecuencia de aparición del 30%.

El tratamiento del SIRI se basa en el mantenimiento de la terapia específica y de TARGA, más el agregado de antiinflamatorios no esteroideos. Si las manifestaciones persisten puede agregarse prednisona a la dosis de 20 a 40 mg/día durante 4 a 8 semanas. Eventualmente puede requerirse el drenaje quirúrgico.

gico de las lesiones focales.

Insuficiencia renal: R e H son metabolizadas a nivel hepático, por lo que sus dosis no se modifican en insuficiencia renal ni en pacientes en diálisis. La Z se metaboliza al mismo nivel, pero sus metabolitos (ácidos pirazinoico e hidroxipirazinoico) se eliminan por orina, por lo que requiere ajustes de dosis. El E es metabolizado en un 80% a nivel renal. Solamente Z es removida significativamente por la hemodiálisis, aunque es preferible la administración de Z, E, y S post-hemodiálisis (ver tabla 2).

Tabla 2 - Dosis recomendadas para adultos con función renal reducida o pacientes en hemodiálisis

Fármaco	Vía de excreción principal	Clearance 80-50 ml/min	De 49-10 ml/min	Creatinina <10 ml/min	Hemodializados
Rifampicina	hepática	DU	DU	DU	DU
Isoniacida	hepática	DU	DU	DU	DU
Pirazinamida	metabólica	DU	DU	DU	DU postdiálisis
Etambutol	renal	15 mg/k/d	15 mg/k/36 hs	15 mg/k/48 hs	15 mg/k/d post-diálisis
Estreptomina	renal	15 mg/k/48 hs	15 mg/k/72 hs	15 mg/k/96 hs	0,5 g postdiálisis

Fármacos antituberculosis y hepatopatía²⁸: en caso de hepatopatía severa o evolutiva es aconsejable un régimen que no incluya fármacos hepatotóxicos. Indicar E, S, fluoroquinolona (Lfx) y Cs. Dicho esquema deberá extenderse como mínimo 18 meses, con la S en una fase inicial de 6 meses (aplicada de lunes a viernes por dos meses y luego intermitente).

Embarazo y lactancia^{26, 29}: en el embarazo se recomienda el esquema estándar de tratamiento. Todos los fármacos de primera línea pueden ser indicados excepto la S que puede provocar sordera congénita. Se recomienda indicar piridoxina 25mg/día en las embarazadas que reciben H. Los fármacos antituberculosis pueden estar presentes en pequeñas concentraciones en la leche materna, sin embargo estos niveles son bien tolerados por los lactantes.

Silicosis²⁸: dada la alteración inmunológica de los macrófagos provocada por el sílice en estos enfermos se recomienda extender la duración del tratamiento a 9 meses a expensas de la segunda fase.

Reacciones adversas a fármacos antituberculosis (RAFAs):

Las toxicidades individuales de los fármacos antituberculosis de primera línea se reseñan en las tablas 1. El tratamiento de la TB es una poliquimioterapia, la identificación del fármaco incriminado en una RAFA suele ser dificultosa. Se describen a continuación las conductas frente a las toxicidades más comunes en el tratamiento combinado.

Hepatotoxicidad^{28, 29, 34}: todos los pacientes deben tener un hepatograma antes de iniciar el tratamiento y se les debe informar sobre posibles RAFAs, si es posible por escrito, con la advertencia de suspender el tratamiento y consultar de inmediato al médico si aparecen náuseas y vómitos persistentes, dolor

abdominal y/o ictericia.

En pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas, hepatograma anormal antes del tratamiento, alcoholismo, embarazo o HIV/Sida, es necesario el monitoreo regular de la función hepática; semanalmente el primer mes y quincenalmente el segundo.

Hasta un 20% de los pacientes tratados con los cuatro fármacos principales tienen elevaciones leves (menor a 2 Valores Máximos Normales o VMN), asintomáticas y transitorias de las transaminasas. En estos casos, el tratamiento no debe ser interrumpido porque se resuelve espontáneamente. Sin embargo, los controles clínicos y de laboratorio deben ser más frecuentes.

Cuando las transaminasas aumentan más de cinco veces el VMN con o sin síntomas, o más de tres veces el VMN con síntomas, o hay aumento de la bilirrubina, los fármacos deben suspenderse y el paciente debe ser evaluado con: exhaustivo interrogatorio sobre enfermedades hepáticas y/o biliares preexistentes, alcoholismo, ingesta de medicamentos; debe solicitarse serología para hepatitis virales y ecografía hepática y de vías biliares.

Hasta que el paciente mejore es conveniente administrar por lo menos tres fármacos no hepatotóxicos (E, fluoroquinolona y aminoglucósido). Cuando el hepatograma se normaliza, se administran nuevamente los fármacos en forma secuencial comenzando con R. Si no hay aumento de transaminasas, luego de una semana se continúa con H y luego de otra semana se agrega Z (la de mayor frecuencia de hepatotoxicidad). Si aparecen síntomas o aumentan las transaminasas, se debe suspender la última droga administrada. Si la tolerancia es buena, se continúa con el esquema estándar y se suspenden los fármacos alternativos.

Reacciones cutaneas y de hipersensibilidad^{28,29, 34, 50}: la conducta ante un rash o erupción cutánea depende de la gravedad de la misma. Si es leve se puede administrar un antihistamínico y continuar con el tratamiento. Si hay petequias, solicitar recuento de plaquetas y si éstas están bajas, probablemente se deba a trombocitopenia por R. En este caso se debe suspender definitivamente el fármaco controlar las plaquetas hasta su normalización.

Si el rash es generalizado y está acompañado de fiebre y/o compromiso de mucosas, todas las fármacos deben ser suspendidos inmediatamente y en algunos casos es necesario administrar corticoides sistémicos. Es importante destacar que cuando un paciente presenta hipersensibilidad a una droga, frecuentemente se vuelve hipersensible a todos los fármacos dados. Cuando desaparece la reacción cutánea, los fármacos se administran cada uno por separado y en dosis de prueba progresivas, comenzando por R, luego H, E y Z con intervalos de dos o tres días. Si el rash reaparece, se suspende la última droga agregada. Las dosis de prueba de cada medicamento se administran según el esquema aconsejado en la tabla 4.

Tabla 3 - Dosis de prueba para detectar hipersensibilidad cutánea

Fármaco	Día 1	Día 2	Día 3 y siguientes
Isoniacida	50 mg	100 mg	300 mg
Rifampicina	75 mg	150 mg	450-600 mg
Pirazinamida	250 mg	500 mg	Dosis total
Etambutol	100 mg	400 mg	Dosis total
Estreptomina	100 mg	500 mg	Dosis total

Si no aparece ninguna reacción a las dosis de prueba, se puede continuar hasta las dosis plenas. Si la reacción inicial fue grave, la dosis de prueba debe ser más baja que la del día 1 (aproximadamente 1/10 de la dosis indicada para el día 1).

DRESS: El síndrome DRESS, así llamado por las iniciales en inglés (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) fue descrito por primera vez por Bocquet y col. en 1996⁵¹. Es una farmacodermia grave, potencialmente fatal caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. El órgano más frecuentemente afectado es el hígado, seguido por riñones y pulmones. Es característica la intensa eosinofilia. Suele ser producido por anticonvulsivantes, sulfonamidas y algunos antivirales. Los fármacos antituberculosis de primera y segunda línea también pueden producirlo. La mortalidad es del 8 al 10 % y ocurre en pacientes con severo compromiso multiorgánico⁵².

Intolerancia digestiva: cuando aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal, hiporexia, hay que solicitar un hepatograma. Si las transaminasas están por debajo de tres veces el límite superior normal puede continuarse el tratamiento administrando los fármacos con las comidas o asociando tratamiento sintomático y control semanal del hepatograma.

Polineuropatía: es producida fundamentalmente por H en pacientes predispuestos (diabetes, alcoholismo, desnutrición, embarazo, HIV). Se aconseja adicionar al tratamiento piridoxina 25 mg/d como dosis preventiva y 100 mg/d como dosis terapéutica.

Reacciones adversas en pacientes HIV/Sida: la frecuencia de RAFAs graves que obligan a suspender el tratamiento en pacientes TBC/HIV es variable. En un estudio retrospectivo, 21% tuvieron RAFA y la R fue la responsable más frecuente⁵³.

Hay que recordar que puede haber superposición de RAFA y antirretrovirales, lo cual dificulta la identificación de las mismas. Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento antiretroviral, después del antituberculosis (ver HIV/Sida arriba).

Tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente

Definiciones:

- a) **TB monorresistente** es aquella forma de la enfermedad en que el *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a un solo fármaco antituberculosis (habitualmente H o S).
- b) **TB polirresistente** es aquella en la que el *M. tuberculosis* es resistente a dos o más fármacos pero no a la H y R simultáneamente: por ejemplo a S e H.
- c) **TB multirresistente (TBMR)** es aquella en que el *M. tuberculosis* es resistente simultáneamente a H y R con o sin el agregado de resistencia a otros fármacos.
- d) **TB extensamente resistente (TBXDR)** involucra a la enfermedad provocada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes como mínimo a H y R con resistencia adicional a por lo menos una fluoroquinolona antituberculosis y a un inyectable de segunda línea.

Fármacos a emplear en tuberculosis fármacorresistente:

Los fármacos de segunda línea, sus dosis y efectos adversos se exponen en la tabla 4.

Tratamiento de la tuberculosis monorresistente y polirresistente (a H y S):

Ver capítulo anterior, tratamientos alternativos.

Tratamiento de la tuberculosis multirresistente^{27, 54, 55:}

Los pacientes con tuberculosis multirresistente deben tratarse con esquemas que incluyan una fase inicial no menor a 6 meses (o hasta obtener como mínimo la conversión bacteriológica sostenida del esputo: 2 cultivos mensuales consecutivos negativos) que incluya un inyectable de segunda línea (Km, Am o Cm), una fluoroquinolona antituberculosis (levofloxacin o moxifloxacin), Z o E si en el antibiograma aparecen sensibles y no menos de 2 drogas del grupo 4 (Cs, Eto y/o PAS). Superada la fase inicial del tratamiento, la fase de continuación se hace con los mismos fármacos orales, suspendiendo el inyectable, con una duración de 12 a 18 meses según la forma clínica y evolución del paciente.

Tabla 4- Principales fármacos alternativos a los de primera línea a utilizar en tuberculosis fármacorresistente^{27, 56, 57}

Fármaco	Dosis y vía de administración	Efectos colaterales y tóxicos	Insuficiencia renal	Embarazo
Inyectables de 2a. línea: Kanamicina, Amikacina, Capreomicina*	15 mg/k/d IM o EV diluída. No sobrepasar 1.000 mg/d.	Ototóxica y nefrotóxica. Alergia cutánea. Audiometría y creatinina mensual.	Ajustar al clearance. Dosis usual (DU) post diálisis.	No (sordera congénita)
Fluoroqui-nolonas: Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin	750-1000 mg/d 400 mg/d 400 mg/d Todas vía oral. Lfx disponible EV.	Baja toxicidad y buena tolerancia. Fotosensibilidad, tendinitis, arritmias por prolongación del QT (rmy raras).	Ajustar por clearance.	Utilizar si no hay alternativas.
Cicloserina-terizidona**	10-15 mg/k/d, oral	Neurotoxicidad (convulsiones, sicosis, intento de suicidio).	Ajustar por clearance	Si
Etionamida-protionamida	15 mg/k/d, oral.	Sabor metálico. Hepatitis tóxica. Hipotiroidismo	Ajustar por clearance	No (teratogénica en el ratón)
PAS ácido PAS sódico	150 mg/k/d oral. 200 mg/k/d oral.	Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica, hipotiroidismo.	Dosis usual	Si
Clofazimina	100-300 mg/d	Coloración amarronada de la piel. Dolor cólico abdominal.	Se elimina por vía biliar.	Utilizar si no hay alternativas.
Linezolid	600 mg/d	Hematológica (mono, bi o tricitopenias), mono o polineuritis, neuritis óptica.	Dosis usual.	Utilizar si no hay alternativas.
Amoxicilina-Clavulanato	1000 mg (875 mg de amoxicilina) cada 12 hs	Intolerancia digestiva reacciones cutáneas.	Ajustar dosis con clearance menor de 30 ml/min	Utilizar si no hay alternativas.
Imipenem-cilastatina	1000 mg c/ 6 hs, EV	Convulsiones. Reacciones cutáneas. Elevación de transaminasas. Nefrotoxicidad.	Ajustar por clearance.	Utilizar si no hay alternativas.
Isoniacida en altas dosis	15-20 mg/kg/d (para cepas sensibles a H 1 µg/mL.)	Intolerancia digestiva. Hepatitis tóxica. Polineuritis.	No se elimina por vía renal	Si

*Capreomicina es un antibiótico polipeptídico, pero sus dosis y efectos adversos son iguales a los aminoglucósidos.

**Los pacientes que reciben cicloserina deben tomar piridoxina en dosis de 50 mg por cada 250 mg del fármaco para atenuar la toxicidad neurológica.

Al planificar un esquema de tratamiento de tuberculosis multirresistente hay que tener en cuenta:

- 1 - Nunca debe agregarse un solo fármaco a un régimen que está fallando.
- 2 - Cuando se inicia o revisa un esquema terapéutico, siempre hay que tratar de emplear al menos 3 drogas no utilizadas previamente a las cuales hay sensibilidad demostrada in vitro. Una de esas drogas debe ser un agente inyectable.
- 3 - Incluir al menos 5 drogas. Asegurar que el régimen es adecuado una vez que se suspenda el agente inyectable lo que ocurre a los 6 meses.
- 4 - No debe realizarse tratamiento intermitente en los pacientes con tuberculosis multirresistente a excepción de los agentes inyectables después de un periodo inicial (usualmente 2 a 3 meses) de tratamiento diario.
- 5 - No es conveniente utilizar S como inyectable si existe disponibilidad de Km. Existe fuerte resistencia cruzada entre amikacina y kanamicina. En cepas resistentes a Km es útil la utilización de Cm.
- 6 - Agregar una fluoroquinolona. Ciprofloxacina no es considerada un fármaco antituberculosis. Ofloxacina en dosis de 800 mg/d es una droga de menor actividad respecto de las fluoroquinolonas más modernas que se indican usualmente en TBMR: Lfx y Mfx.

Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente^{24, 56, 57}:

- 1 - Utilizar toda droga de primera línea si preserva la sensibilidad
- 2 - Utilizar un inyectable al cual la cepa sea susceptible y considerar la posibilidad de extender su uso (12 meses o quizás todo el tratamiento).
- 3 - Usar siempre una fluoroquinolona de cuarta generación como la Mfx o en su defecto Lfx en alta dosis (1000 mg/d)^{58, 59}.
- 4 - Utilizar todos los fármacos del grupo 4 no usados previamente y que probablemente puedan ser efectivos.
- 5 - Utilizar 2 o más agentes del grupo 5.
- 6 - Considerar la posibilidad de cirugía adyuvante si la enfermedad es localizada

Tratamiento de la TB fármacorresistente en situaciones especiales:

El embarazo no es una contraindicación para el tratamiento de la TBMR.

Hay que discutir los riesgos y beneficios del tratamiento con la madre y realizar un consentimiento informado.

Están contraindicados en la embarazada los inyectables y la etionamida.

En pacientes HIV/Sida, no existe el problema de las interacciones farmacológicas de antirretrovirales y rifampicina. No se han descrito interacciones importantes para fármacos de los grupos 2 al 5.

Tratamiento de la tuberculosis infantil^{60, 61, 62, 63, 64, 65, 66}

Los objetivos del tratamiento son curar al niño, evitando la muerte o secuelas, prevenir las recaídas o desarrollo de resistencia a las drogas y reducir la transmisión de la enfermedad.

El tratamiento de la TB infantil es el mismo que en los adultos, con esquemas similares y utilizando las mismas drogas adecuando la dosis al peso del paciente (ver tabla 5).

Las TB primarias en todas sus manifestaciones son tratadas con HRZ 2 meses y 4 meses de HR.

Las formas graves como miliares, pulmonares extensas, cavitarias, extrapulmonares graves y multi-

focales requieren 4 drogas, agregando al esquema anterior E durante la fase de ataque y luego continuando con HR. El tiempo de duración del tratamiento dependerá de la extensión de la lesión, la carga bacilar y la respuesta a la terapia indicada; en algunos casos puede extenderse de 9 a 12 meses. Existen escasos datos disponibles sobre la farmacocinética y biodisponibilidad de las drogas en la infancia, se reconoce en general los niños toleran dosis mayores y desarrollan menos efectos adversos que los adultos.

Dosis y esquemas:

Los esquemas en retratamientos son los mismos que en los adultos.

En resistencias se requieren drogas de segunda línea, el beneficio que brindan las quinolonas en estos regímenes de tratamiento supera el riesgo de su uso en niños. Si se confirma resistencia solo a H el tratamiento deberá prologarse a 9 meses y solo a R 12 a 18 meses.

En cuanto a las indicaciones de hospitalización e interacciones de las drogas antituberculosas con otros medicamentos, son las mismas que en los pacientes adultos.

Tabla 5- Fármacos antituberculosis con su dosificación Pediátrica.

Drogas		Acción	Dosis diaria (mg/Kg/día)	Dosis trisemanal (mg/Kg/dosis)
Grupo 1 Primera Línea orales	Isoniacida*	bactericida	5 -15 máximo 300	10 - 30 máximo 900
	Rifampicina*		10 – 20 máximo 600	10 – 20 máximo 600
	Pirazinamida		25 – 30 máximo 2 g	30 -40 máximo 2 g
	Etambutol	bacteriostática	15 – 25 máximo 1 g	25 -35 máximo 2,5g
Grupo 2 Agentes inyectables	Estreptomicina Kanamicina Amikacina Capreomicina	bactericida	15 -30 máximo 1 g	20 máximo 1 g
Grupo 3 Fluoroquinolonas	Moxifloxacina	bactericida	7,5 – 10 máximo 400	
	Levofloxacina		7,5 – 10 máximo 750	
Grupo 4 Sub sidiarias Orales	Etionamida**, Protionamida	bactericida débil	15 – 20 máximo 750 g	
	Cicloserina**	bacteriostática	15 - 20 máximo 1 g	
	PAS**		150 – 300 máximo 12 g	

* Los niños de menos de 10 kg requieren dosis más altas.

** Dos o tres dosis diarias.

Indicación de corticoides:

Se recomiendan por importante acción antiinflamatoria:

- Meprednisona 0,5 a 1 mg/kg/día

Se indicarán durante 3 a 6 semanas con disminución gradual hasta la suspensión en 2 a 4 semanas.

Las indicaciones son las mismas que en el adulto.

Indicación de piridoxina:

- Niños alimentados con pecho, sobre todo si su madre está en tratamiento tomando H o Cs.
- Niños y adolescentes en la fase de crecimiento rápido.
- Adolescentes embarazadas
- Desnutridos que presenten dietas con deficiencia de proteínas
- Pacientes neurológicos (parestias o polineuropatías periféricas)

La dosis de piridoxina es de 25 mg/día

Indicación quirúrgica: las mismas que en el adulto

Monitoreo del tratamiento:

Se debe controlar por el médico el tratamiento cada 15 días en la fase intensiva y mensualmente en la de consolidación, se deberá evaluar la evolución de la signo-sintomatología, el progreso de peso y la tolerancia a la medicación.

La situación ideal es que todos los pacientes reciban tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES/DOTS).

Sin excepción y dentro de las posibilidades existentes deben recibir esta supervisión del tratamiento :

- los enfermos bacilíferos,
- pacientes TB adolescentes,
- los que reciben retratamientos,
- los enfermos multirresistentes
- pacientes con abandonos previos,
- adictos a diferentes tipos de drogas,
- los enfermos que presenten HIV/sida
- enfermos con migraciones frecuentes
- pacientes en situación de calle.

Los grupos citados son los que tienen el mayor riesgo de interrupciones en el tratamiento.

En cuanto a la normalización de las imágenes radiográficas, es importante saber que estas requieren varios meses en involucionar y que pueden permanecer como lesiones calcificaciones o cicatrices al finalizar el tratamiento.

Por lo tanto si no se presentan complicaciones, los controles radiológicos pueden pautarse cada 2 o 3 meses.

Los efectos adversos son poco frecuentes en los niños, pero pueden manifestarse como:

- Elevación asintomática de las transaminasas en 3-10%
- Hepatotoxicidad en 1%.

La función hepática debe ser monitoreada al inicio del tratamiento, a los 15 o 20 días y luego cada 2

meses si no se presentan alteraciones.

Los controles hematológicos, endocrinos, oftalmológicos, audiométricos y de función renal dependerán de las drogas en uso y las comorbilidades que presente el paciente.

Tratamiento quirúrgico ⁷

La cirugía de la TB pulmonar fue objeto de replanteo estratégico desde el advenimiento de los fármacos antifímicos. Actualmente la tisiocirugía es complementaria del tratamiento médico.

En los años 40 se curaba el paciente que llegaba a cirugía. Actualmente se opera el que no se cura con medicación (casos de TBMR), y la indicación quirúrgica se reserva para el tratamiento de las secuelas. En este sentido las secuelas pueden ser a) pleurales, las cuales libradas a su evolución producen paquipleura y pulmón emparedado y b) parenquimatosas, de las cuales las cavitarias tienen especialmente indicación quirúrgica. En general se traducen clínicamente por hemóptisis, o bien por sobre infecciones a gérmenes comunes y hongos oportunistas.

Los procedimientos quirúrgicos a considerar son: 1) colapsantes: neumotórax terapéutico, toracoplastias, plombajes; 2) de exéresis (lobectomías, pleuroneumonectomías; 3) combinados (toracocavernostomía + mioplastía con músculo de dorsal ancho y exéresis + toracoplastía); 4) tratamiento del empiema pleural y drenajes.

Neumotórax terapéutico: se ha abandonado como tratamiento colapsante al igual que el neumoperitoneo.

Toracoplastia: Está indicada en cavernas de los vértices pulmonares, cuando el examen funcional respiratorio no permite la resección parenquimatosa. Se realiza como complementaria de las exéresis pulmonares en el mismo tiempo operatorio (contemporánea). También se indica en los post operatorios más o menos alejados para tratar la falta de reexpansión pulmonar, fístula broncopleural, empiema como segundo tiempo operatorio.

Plombaje: tratamiento colapsante que se indica en pacientes con parámetros fisiológicos similares a los indicados de toracoplastias.

Exéresis: Indicadas en primer término para tratar las secuelas pleuropulmonares de la tuberculosis pulmonar (lobectomías, pleuroneumonectomías).

La toracocavernostomía con mioplastias del dorsal ancho se han utilizado en pacientes en mal estado general con secuelas pleuropulmonares que no permitían la resección y los tratamientos colapsantes.

Empiema pleural: según estadio se realiza drenaje a lo Bulau, pleurotomía con resección costal, toracoplastia, decorticación, pleuroneumonectomía, ventana pleurocutánea.

Derrames pleurales tuberculosos no empiemáticos: En aquellos pacientes con derrame pleural tuberculoso de reciente comienzo en el cual se constata mediante ecografía o tomografía, tabicamientos, se realiza videotoracoscopia con excelentes resultados evitando de esta manera posteriores decorticaciones.

Tratamiento kinésico en tuberculosis

El tratamiento kinésico respiratorio (TKR) está orientado hacia la resolución favorable de la patología ayudando a prevenir complicaciones asociadas con la misma.

Kinesiología crítica en tuberculosis

La TB produce disminución de la capacidad residual funcional (CRF) y disminución de la compliance, desplaza hacia la derecha y provoca descenso de la pendiente de la curva presión/volumen, disminuye la ventilación alveolar, aumenta el shunt y desarrolla hipoxemia. Favorece el desarrollo de un patrón rápido y superficial durante la respiración espontánea, con frecuencias respiratorias elevadas y volúmenes corrientes pequeños, aumentando el trabajo respiratorio, pudiendo llegar a la fatiga muscular respiratoria y a la necesidad de ventilación mecánica. El objetivo del TKR será, en primer lugar intentar evitar la intubación del paciente, en caso de insuficiencia respiratoria aguda (IRA), secundaria a disminución de la distensibilidad pulmonar, evento que empeorará su pronóstico.

Cuando el paciente se encuentra en una Unidad de Cuidados Críticos se coloca en posición semiincorporada optimizando la función de los músculos respiratorios con la posibilidad de colocar CPAP (continuous positive airway pressure) cuyo objetivo es aumentar la CRF, previniendo el colapso alveolar durante la espiración, favoreciendo el reclutamiento de unidades alveolares efectivas. De esta manera mejora el intercambio gaseoso con disminución del gradiente alvéolo arterial (a/A), disminuyendo el shunt y el consumo de oxígeno (VO₂).

Cambio de decúbito: el paciente debe cambiar cada dos (2) horas, decúbito lateral derecho e izquierdo, decúbito supino, posición semiincorporada, sedentación al borde de la cama de acuerdo a tolerancia hemodinámica.

Movilización de miembros superiores e inferiores: son realizadas para evitar las complicaciones asociadas a la estadía prolongada en cama.

Kinesiología en la etapa subaguda

Los objetivos del tratamiento son:

- Fluidificar o hidratar las secreciones bronquiales (ingesta previa de líquidos, vaporizaciones, nebulizadores, etc).
- Estimular la cinética del sistema bronquial (cilios), para disminuir la obstrucción (a través de los drenajes posturales).
- Aumentar la expansión de la caja torácica.
- Reeducación funcional muscular para disminuir la hipotonía y fortalecer la musculatura mediante la realización de ejercicios generales.
- Reeducación funcional respiratoria, mediante los ejercicios diafragmáticos abdominales.

Los ejercicios basados en técnicas de respiración autocontrolada son parte del tratamiento no farma-

cológico en los pacientes con enfermedades pulmonares.

El objetivo es disminuir la disnea y mejorar la eficiencia de los músculos respiratorios, la movilización y eliminación de secreciones. Todo ello, requiere la instrucción y control periódico por parte de personal especializado.

Estas modalidades de terapia respiratoria pueden ser activas o pasivas, es decir, con la participación activa del paciente, o mediante la aplicación de maniobras por parte del kinesiólogo.

También los pacientes pueden ser tratados en forma combinada con maniobras desobstructivas o expansivas y presión positiva intermitente (PPI) con el clásico ventilador a presión y piezas bucales o máscaras herméticas para su suministro.

En lo que respecta a las técnicas de respiración autocontrolada existe el pursed lip (ejercicios caracterizados por una inspiración nasal y una espiración lenta a través de los labios entrecerrados en posición de silbido, también llamado freno labial). El sistema de chisteo o chistido espiratorio (freno dental) es mejor tolerado y más efectivo para algunos pacientes porque evita la excesiva actividad muscular bucal (actividad accesoria de músculos buccinadores), turbulencia espiratoria y una desigual eliminación del volumen aéreo pulmonar.

El drenaje postural es la técnica fisiológica respiratoria basada en la adopción de diferentes posiciones por parte del paciente, capaces de facilitar mediante la acción de la gravedad, la salida de las secreciones afectadas del árbol bronquial.

Las posiciones de drenaje postural deben tener una duración entre 5 y 20 minutos.

La colocación del paciente en distintos decúbitos selectivos acorde a la dificultad respiratoria y a la fisiopatología del proceso pulmonar mejora la disnea, la actividad muscular diafragmática y facilita la vehiculización de secreciones.

Patrones ventilatorios terapéuticos de la reeducación respiratoria:

a) Patrón ventilatorio diafragmático (PVD)

Su técnica se caracteriza por la realización de una inspiración nasal lenta con volúmenes constantes, con protrusión abdominal inspiratoria por acción diafragmática sin la actividad accesoria de los músculos escalenos o esternocleidooccipitomastoideo; con chistido o seseo espiratorio sin participación de la musculatura abdominal

b) Patrón ventilatorio de sollozos inspiratorios diafragmáticos

Esta técnica consiste en producir sucesivas y breves inspiraciones hasta llegar a capacidad pulmonar total (CPT), luego espiración bucal seseando o chistando. .

c) Patrón respiratorio intercostal

La técnica para activar la musculatura intercostal consiste en realizar una inspiración nasal movilizan- do la región torácica medio-lateral, y luego una espiración nasal sin participación de la musculatura abdominal con relación I:E 1:2, con volumen de aire inhalado suficiente (no forzado y sin actividad inspiratoria prolongada) y con una espiración tranquila (sin trabajo espiratorio activo). Se recomienda su realización por vía nasal en los dos tiempos del ciclo total, para así no provocar la mencionada participación de los músculos abdominales en la espiración y del diafragma en la inspiración.

Rehabilitación respiratoria en la etapa crónica:

La rehabilitación respiratoria (RR) es el conjunto de procedimientos dirigidos a ayudar a una persona a alcanzar el más completo potencial respiratorio y físico compatible con su deficiencia fisiológica o anatómicas, intentando restablecer o restaurar la salud, producida por una discapacidad o secuelas de una enfermedad, para aumentar la función perdida y así la calidad de vida.

Los objetivos de la RR son:

- Contribuir a la desobstrucción de las zonas pulmonares colapsadas.
- Ayudar a mejorar el intercambio gaseoso.
- Intervenir en la eliminación de procesos infecciosos y en la absorción de exudados pleurales.
- Mejorar la circulación y perfusión pulmonar.
- Aliviar las algias producidas por posturas defectuosas.

Reeducación al esfuerzo:

Una vez que el enfermo interioriza los parámetros ventilatorios normales, y tiene despejada su vía aérea de secreciones nocivas, se le instruye y adiestra en un protocolo de ejercicios terapéuticos específicos para volver a reeducarlo al esfuerzo, esto es, para que pueda realizar las actividades de su vida diaria y otras demandas externas cursando con la menor fatiga y esfuerzo.

Los objetivos de la reeducación al esfuerzo son: reducir los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio físico y la calidad de vida.

Se recomienda el entrenamiento de los miembros superiores e inferiores, complementando el entrenamiento de fuerza. Se fijan también objetivos educativos para los programas de rehabilitación que incluyen la cesación de fumar, aspectos nutricionales y apoyo psicológico.

Dispensa de fármacos antituberculosis

La organización de la dispensa de medicamentos tuberculostáticos es fundamental para el tratamiento oportuno y eficaz de los pacientes con TB. Es necesario asegurar continuidad, calidad y dosis adecuadas a los mismos, para ello es necesario planificar y fortalecer el sector mediante pautas claras de administración. El tratamiento antituberculosis se administrará en la modalidad supervisada en los pacientes internados y se harán todos los esfuerzos para seguir la misma modalidad con los ambulatorios.

Ejes de la organización:

1-Farmacéutico responsable: es el profesional encargado de interactuar con el Jefe de la Red de Tuberculosis del Gobierno de la Ciudad a fin de garantizar el abastecimiento de medicamentos en tiempo y forma.

Responsabilidades:

- a) Conocer detalladamente la cantidad de pacientes con TB internados en el Hospital Muñiz y los requerimientos de medicación
- b) Conocer la cantidad de pacientes con TB en tratamiento ambulatorio en los consultorios externos del Hospital Muñiz y del Instituto de Tisioneumonología “Prof. Dr. Raúl Vaccarezza” y sus requerimientos.
- c) Estar informado de los pacientes en su asociación HIV/Sida/TB inscriptos en el Programa de Sida a fin de evitar duplicaciones.

2-Farmacéuticos responsables de la dispensa: los profesionales responsables de la dispensa deberán tener una ficha que permita corroborar la entrega de medicación, así como los cambios de la misma (toxicidad, embarazo, multirresistencia).

En pacientes ambulatorios:

- a) El paciente deberá ser registrado en la ficha correspondiente.
- b) La administración de la medicación al encargado de supervisar el tratamiento se realizará quincenalmente
- c) Para que la medicación sea adjudicada al paciente deberá constar en la receta correspondiente por parte del médico tratante
- d) Cualquier cambio de medicación, reducción de dosis o prolongación del tratamiento debe constar en la ficha del paciente
- e) Se deberá contar con un soporte informático adecuado que permita observar abandonos, a fin de trabajar conjuntamente con servicio social para que haga el seguimiento de los mismos.

Responsabilidades:

- a) Registrar a todos los pacientes con TB a los que se dispensa medicación
- b) Mantener al día el registro de tuberculosis
- c) Procurar que la ficha del paciente se complete en forma correcta
- d) Cerciorarse que se indiquen las pautas y dosis correctas

En pacientes internados la entrega de la medicación se realizará contra entrega de la planilla de solicitud firmada oportunamente por el Jefe de Unidad, División o Departamento según corresponda

Control de gestión: El Jefe de Farmacia es el responsable del control de gestión tanto de la provisión como de la dispensa al encargado de supervisión del tratamiento, por lo que se utilizarán indicadores que permitan evaluar la misma.

Responsabilidades:

- a) Controlar y garantizar el correcto funcionamiento de la Farmacia
- b) Informar a las autoridades correspondientes ante la falta de medicamentos tuberculostáticos
- c) Realizar informes de la unidad de gestión a su cargo en forma anual o cuando sea requerida por las autoridades hospitalarias
- d) Establecer un mecanismo de farmacovigilancia de drogas tuberculostáticas a fin de establecer estrategias de optimización de los medicamentos

Criterios de internación en tuberculosis^{7, 56, 67}

El tratamiento de la TB en la mayor parte de los casos debe ser ambulatorio, pero existen situaciones en las que es necesaria la internación. Cuando ello ocurre es necesario disponer de las medidas de bioseguridad hospitalarias adecuadas.

Las indicaciones de internación son:

1. Formas avanzadas de TB con repercusión grave en el estado general del paciente, como por ejemplo:

- TB miliar
- TB meníngea
- TB peritoneal
- Mal de Pott con compromiso neurológico.

2. Complicaciones de la TB:

- Hemoptisis
- Insuficiencia respiratoria
- Desnutrición severa

3. Asociación morbosa:

- Diabetes descompensada
- Inmunosupresión grave con patología multiorgánica y/o plurietiológica.
- Trastornos psiquiátricos que impidan tratamiento ambulatorio.

4. Abandono de tratamiento en forma reiterada.

5. Reacciones adversas graves a fármacos tuberculostáticos.

6. Causas sociales.

Requeriran internación en Terapia Intensiva:

1. Hemoptisis grave o cataclísmica

2. Insuficiencia respiratoria

3. Insuficiencia renal

4. Insuficiencia hepática

5. Alteración del sensorio

6. Descompensación hemodinámica

Prevención

Estudio de contactos:

La fuente de infección es el enfermo con TB pulmonar o laríngea, que elimina bacilos en sus secreciones. El mayor riesgo de contagio lo representan los pacientes con examen directo de esputo positivo. Aquellos con baciloscopia de esputo negativa pero con crecimiento bacilar en el cultivo también contagian, aunque en menor medida, deben ser estudiados también.

Contactos son todas las personas expuestas ó relacionadas con el caso índice o inicial que se define como el primer caso conocido de TB de cada grupo, y que da comienzo a la evaluación de los contactos.

Los contactos se clasifican como de:

Alto riesgo: conviviente en vivienda, institución cerrada, sección laboral o educativa con contacto diario de 6 ó más horas diarias y permanente o con inmunodeficiencia⁶⁸.

Mediano riesgo: iguales condiciones pero de duración diaria menor de 6 h.

Bajo riesgo: contactos esporádicos.

Las personas inmunocomprometidas son consideradas como de alto riesgo, independientemente de la frecuencia del contacto.

Es impostergable el estudio de todos los contactos de alto y mediano riesgo de pacientes bacilíferos, y deseable el de los no bacilíferos.

Todo estudio de foco debe incluir:

1. Registro de todos los contactos a estudiar.
2. Examen clínico exhaustivo.
3. Prueba tuberculínica.
4. Examen radiológico de tórax.
5. Examen bacteriológico en sintomáticos respiratorios.
6. Laboratorio de rutina.

Examen clínico exhaustivo:

En niños se debe prestar atención sobre la vacunación BCG, observación del carné de inmunizaciones y presencia de cicatrices y/o nódulos vaccinales. Tanto en niños como en adultos, se debe investigar la presencia de manifestaciones respiratorias y extrarrespiratorias como eritema nodoso y queratoconjuntivitis flictenular, búsqueda de ganglios periféricos, lesiones cutáneas y mucosas.

Prueba tuberculínica:

Se aplica según la técnica de Mantoux, por vía intradérmica en la cara externa del antebrazo izquierdo y se mide la presencia de la induración (pápula) en el lugar de la aplicación entre las 48-72 hs. de la inoculación. La lectura debe hacerse con regla, midiéndose la induración en forma perpendicular al brazo según el siguiente nivel de corte:

0-4 mm.: prueba negativa.

5-9 mm.: prueba dudosa.

≥ 10 mm.: prueba positiva

En pacientes inmunodeprimidos, se fija el valor de corte para reacción positiva en 5 mm[69]. Se propone también el mismo valor para los contactos estrechos de pacientes bacilíferos, con el objeto de priorizar la detección de individuos infectados con respuestas débiles a la tuberculina que se encuentran en un grupo de alto riesgo de contagio.

Para todos los demás casos, se mantiene el valor de positividad en ≥ 10 mm.

Las reacciones falsas negativas pueden observarse en estados de disminución de la inmunidad transitoria o permanente (desnutrición, diabetes, HIV, TB grave, etc.) y también dependen de la potencia del reactivo utilizado y fallas en la técnica de aplicación y lectura. Las reacciones falsas positivas pueden deberse a técnica deficiente y reacciones cruzadas con micobacterias y vacunación BCG (aunque son poco frecuente respuestas ≥ 10 mm por ésta última causa).

Indicaciones de la prueba tuberculínica^{69, 70}

- Diagnóstico de infección TB en contactos.
- Estimación de tasas de prevalencia e incidencia en diferentes comunidades, especialmente las cerradas: habitantes de cárceles, hospitales, escuelas, hogares, neuropsiquiátricos, geriátricos, comunidades de inmigrantes de regiones con alta prevalencia de TB, etc.).
- Detección de infección TB en personas con mayor riesgo conocido de enfermar: niños, especialmente los menores de cinco años, pacientes con inmunocompromiso, adictos endovenosos, personas con secuelas radiológicas no tratadas, etc.

Virada o viraje tuberculínico y efecto de reforzamiento (efecto booster)

Se denomina virada o viraje tuberculínico⁷¹ a la variación mayor de 10 mm. (en contactos de pacientes bacilíferos puede considerarse 5 mm), en el diámetro de dos pruebas tuberculínicas realizadas con un intervalo entre 2 meses a 2 años. Refleja infección reciente y es indicación en poblaciones susceptibles de quimioprofilaxis (QP).

El efecto reforzador o booster⁷² es la amplificación del diámetro de la reacción en un paciente previamente infectado, inducida por la repetición de la prueba tuberculínica. Es provocado por la activación de los linfocitos T de memoria sin mediar nueva infección. Puede distinguirse de la virada o viraje tuberculínico aplicando una segunda inyección de PPD entre la 1^a y 3^a semana de la primera, que de ser positiva indicaría que se trata de un efecto booster y no de una verdadera reacción positiva (prueba tuberculínica en dos etapas).

Quimioprofilaxis^{73, 74}

Definición

Es la administración de uno o más fármacos antituberculosis a una persona expuesta al riesgo de la enfermedad para evitar el desarrollo de la misma, o para evitar la recaída en pacientes con TB no tratada y aparentemente curados.

Antes de indicar quimioprofilaxis (QP) debe descartarse la presencia de enfermedad, luego deberá evaluarse la conveniencia de realizarla, analizando la situación epidemiológica, las características y sensibilidad a H del caso índice y las eventuales comorbilidades, especialmente hepatopatía previa y

medicación concomitante.

Hay que solicitar hepatograma al inicio del tratamiento y advertir al paciente sobre posibles síntomas de hepatotoxicidad (náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia). Se aconseja hepatograma por lo menos bimestralmente.

El riesgo de desarrollar hepatitis es de 0,3% en pacientes jóvenes sin hepatopatía previa. En mayores de 35 años este riesgo aumenta. Puede ocurrir elevación transitoria de enzimas hepáticas de poca magnitud que se resuelve sin tratamiento. La hepatitis grave puede ocurrir en 1 por mil de los casos y puede ser fatal.

La medicación debe suspenderse si el paciente presenta aumento de las transaminasas por 3 veces el valor máximo normal con síntomas o 5 veces sin síntomas.

La QP es eficiente cuando se dirige hacia grupos individualizados por su mayor riesgo de enfermar. Su impacto sobre el control de la TB es menor al de otras intervenciones, como la detección precoz de casos abiertos, la implementación de la estrategia DOTS y el mejoramiento de las condiciones de vida de la población.

I) Quimioprofilaxis primaria:

Es la administración de medicamentos específicos con el objeto de evitar la infección por *M. tuberculosis*.

II) Quimioprofilaxis secundaria ó tratamiento de la infección tuberculosa latente:

Es la administración de medicamentos antituberculosos con el objeto de evitar el desarrollo de la enfermedad.

Fármaco utilizado habitualmente: isoniacida (H)

- Dosis: 5 mg/kg/d. En niños y adultos la dosis no varía
- Dosis Máxima: 300 mg/d. Toma única por vía oral
- Tiempo de administración: 6 meses

Indicaciones de quimioprofilaxis:

- A todo contacto de alto o mediano riesgo menor de 35 años.
- Virada o viraje tuberculínico.
- Niños <5 años con solamente PPD + y sin BCG.
- Grupos de riesgo con PPD +: HIV/Sida, renales crónicos, corticoterapia, uso de fármacos anti TNF, pre-transplante, silicosis, residentes de comunidades cerradas, adictos EV, secuelas de una probable TB).
- Quimioprofilaxis para evitar recaídas: evaluar riesgo versus beneficio.

Quimioprofilaxis en situaciones especiales:

- Intolerancia o resistencia conocida a isoniacida del caso índice: rifampicina: 10 mg/Kg./d: 4 meses.

- Contactos con pacientes con TB fármacorresistente (TBFR): no existen en la actualidad estudios prospectivos ni consenso de expertos que avalen determinado tratamiento. En contactos de TBMR se hacen controles periódicos con seguimiento mínimo de 2 años.
- En los casos en que conserve sensibilidad a fármacos de primera línea y el contacto presente alto riesgo de enfermar (niños, inmunodeprimidos, contacto prolongado, virada tuberculínica) se puede administrar por 6-12 meses (no hay evidencia de su utilidad):
 - Pirazinamida-etambutol
 - Pirazinamida-fluoroquinolona
- HIV/Sida:
 - H: 9 meses.

A los convivientes y contactos PPD negativos (no infectados) se les realizará un nuevo control a los 3 meses (ya que existe un período de ventana entre la infección y la virada o viraje tuberculínica que oscila entre 3 y 8 semanas, llamado período prealérgico). Si se produjo (infección) debe completarse el esquema durante 6 meses con H.

Si al cabo de 3 meses de ser tratado con QP los contactos de un paciente bacilífero siguen teniendo PPD (-) y habiéndose controlado todos los contactos del foco estudiados, se puede suspender la QP a los 3 meses de iniciada.

Vacuna BCG

La cepa BCG (bacilo de Calmette y Guerin) a una variedad de subcepas derivadas del *Mycobacterium bovis* aislado en Francia en 1902 por Nocard y atenuado en su virulencia por Calmette y Guerin.

Técnica de aplicación:

Se inyecta en forma intradérmica 0,1 ml de vacuna en la piel de la región póstero-externa del brazo derecho, en la unión del tercio superior con el tercio medio, ligeramente por debajo y por detrás de la V deltoidea^{75, 76}.

Evolución de la lesión vaccinal:

A los 18 a 25 días de la inoculación aparece en el lugar de la vacunación un pequeño nódulo, que se endurece, aumenta de tamaño y mantiene su base indurada, con piel roja y fina, que luego se torna violácea, se pustuliza y forma un pequeño orificio por el que mana una gota de serosidad, hacia la 6ª semana. La supuración en general es mínima y en 1 a 3 semanas se forma una pequeña costra de 4 a 7 mm de diámetro, rodeada de una zona roja. Algunas semanas más tarde la costra cae, dejando una zona definida que persiste hasta el 6º mes. Al cabo de un año la cicatriz vaccinal se torna menos visible, quedando una pequeña zona pálida^{76, 77}.

Reacciones indeseables:

Se entiende por complicaciones las manifestaciones debidas exclusivamente al BCG mismo. Entre un 1 a 2 % de los niños desarrollan complicaciones a la vacunación con BCG^{75, 77, 78, 79, 80}.

Complicaciones del BCG:

1) Complicaciones en el sitio de aplicación de la vacuna (no requieren tratamiento específico de TB):

a) Lentitud en la cicatrización: puede tardar alrededor de 4 meses en cicatrizar

- b) Tendencia extensiva de la ulceración
- c) Infección de la lesión local, generando piodermitis.
- d) Abscesos locales: son muy raros y se producen por defectos de técnica.
- e) Reacciones pseudo-eczematosas: producidas en general por curas locales.
- f) Cicatrices queloides: en personas con tendencia a esa de cicatrización
- g) Lupus vulgar.

2) Complicaciones regionales:

Las adenitis constituyen las complicaciones más frecuentes.

- a) Adenitis inflamatoria simple: pequeños ganglios que aparecen entre la 3ª a 5ª semana después de la vacunación, duras, movibles, que retrotraen en uno a tres meses.
- b) Adenitis supurada: aparecen entre 2 a 9 meses luego de la vacunación.

3) Complicaciones sistémicas:

- a) Generalización de la BCG: se observa entre 0.2-2/1.000.000 de vacunados, atribuible a síndromes de inmunodeficiencia hereditario, congénito ó adquirido. Requieren tratamiento con cuatro drogas antituberculosas excluyendo Z a la que el *M. bovis* es naturalmente resistente.
- b) Reacciones anafilactoides al dextrán contenido en las preparaciones.
- c) Osteítis ú osteomielitis alejadas del foco de aplicación. Requieren tratamiento como a).

Protección conferida por la vacuna BCG:

Protege frente a la TB diseminada y las formas graves que ocurren después de la primoinfección.

La protección del BCG para formas pulmonares es muy variable, entre el 0 y 80%, dependiendo del estado clínico y nutricional del niño, así como del tipo de vacuna utilizada. El efecto protector sobre meningitis es del 64% y contra formas diseminadas^{78, 77, 78, 81, 82}.

Indicaciones de vacunación⁸³

- a) Todo recién nacido con peso mayor a 2.000 gramos, debe ser vacunado antes de egresar de la maternidad (en recién nacidos con peso inferior al mencionado se debe posponer la vacunación hasta alcanzarlo)
- b) El Comité Nacional de Infectología según resolución ministerial N°195/07 ha discontinuado la vacunación a los 6 años. Solo se administra una única dosis al nacer ó hasta los seis años si el niño no tiene certificado de vacunación ni cicatriz

Contraindicaciones de la vacunación^{78, 79}

- a) En pacientes con inmunocompromiso comprobado se contraindica la vacunación BCG. Se insiste en la no vacunación de hijos nacidos de madres HIV positivas, hasta la evaluación definitiva de la serología HIV y estado inmunológico.
- b) Enfermedades con grave compromiso del estado general.
- c) Afecciones generales de la piel, como infecciones y quemaduras.
- d) En enfermedades infecciosas (especialmente sarampión y varicela): debe esperarse un mes de transcurridas para aplicar la vacunación.
- e) Tratamiento prolongado con esteroides ó inmunosupresores: debe vacunarse 2 a 4 semanas posteriores a la suspensión.
- f) Otras vacunas pueden ser administradas simultáneamente con la BCG, pero en otra zona corporal.

Nuevas vacunas contra la tuberculosis

Se trabaja actualmente en vacunas que no desarrollan fenómenos de hipersensibilidad y, por lo tanto, no son capaces de modificar la reacción al PPD y también en otras del tipo recombinante que expresan antígenos como el Ag 85A, Ag 85B y ESAT-6 del *M. tuberculosis*, que podrían inducir mejores respuestas con altos niveles de inmunidad celular^{84, 85, 86}.

Control de infecciones ^{87, 88, 89, 90, 91}

La TB/TBMR es una enfermedad de transmisión aerógena a través de los aerosoles generados en la vía respiratoria alta y los núcleos deshidratados de las microgotas expelidas al toser, estornudar, hablar, reír o llorar, que contienen bacilos virulentos y pueden persistir más de un día en ambientes no ventilados.

Las medidas de control de infecciones (CI) en lugares de alto o mediano riesgo de transmisión de TB/TBMR abarcan procedimientos 1) administrativos, 2) de ingeniería y 3) protección respiratoria personal.

Es imprescindible la capacitación y supervisión periódica del personal de salud en el uso de estas medidas de CI. Dichas actividades estarán a cargo del Comité de Control de Infecciones del hospital.

Procedimientos administrativos:

Tienen por objeto reducir la exposición de personal de salud y pacientes a la TB/TBMR.

Incluyen diversas medidas

a) Detección precoz del paciente bacilífero: a todo sintomático respiratorio (tos y expectoración mucopurulenta de más de 15 días) deberá efectuarse Rx tórax y baciloscopía a la mayor brevedad posible (por guardia si es un ingreso hospitalario).

b) Pacientes a internar: si la baciloscopía es positiva el paciente deberá ser internado en habitaciones o salas de aislamiento para TB. La muestra de esputo deberá ser cultivada en métodos rápidos (BACTEC MGIT 960) para determinar sensibilidad como mínimo a H y R. Son preferibles aunque de mayor costo para el tamizado de resistencias los métodos moleculares (PCR+hibridación de sondas de ADN por ejemplo) que acortan el tiempo de detección en caso de baciloscopías positivas de 21 días a 1.

c) Las habitaciones de aislamiento: deben ser individuales o en caso de pabellones, destinarlos a TB sensible, TB resistente, HIV positivos o HIV negativos por separado. Los pacientes permanecerán en aislamiento hasta presentar baciloscopía negativa. Si el paciente debe deambular por el hospital (procedimientos diagnósticos por ejemplo) lo hará con máscara quirúrgica correctamente colocada.

d) Pacientes ambulatorios con baciloscopía positiva: utilizarán máscara quirúrgica mientras persistan bacilíferos durante su permanencia en el hospital (consultas, retiro de medicación, procedimientos); deben ser instruidos cuidadosamente al respecto.

e) Control del personal de salud: el personal de salud debe someterse a control periódico (anual) consistente en Rx de tórax, PPD 2 UT y baciloscopía y cultivo de esputo a los sintomáticos respiratorios. En caso de positividad de la PPD, es decir 10 mm o más, se tomará como infección latente (con Rx normal y baciloscopía y cultivo de esputo negativos) y se ofrecerá quimioprofilaxis con H 6 meses a efectuar por única vez; los PPD negativos repetirán la prueba anualmente, los positivos no. El personal de salud afectado por TB/TBMR no volverá a trabajar en contacto con pacientes bacilíferos, asignándoseles otras tareas en el hospital.

Tampoco podrá trabajar en contacto con enfermos bacilíferos el personal de salud en situaciones de inmunodepresión (diabetes, HIV, tratamientos inmunosupresores, etc).

Medidas de ingeniería:

Tienen por objeto reducir el número de partículas infectantes en el ambiente. Los procedimientos incluyen: ventilación, filtrado del aire, luz UV germicida. El Ingeniero Bioambiental del hospital debe estar a cargo de su instalación y mantenimiento. Las medidas son aplicables tanto a ámbitos de internación en modalidad aislamiento como a habitaciones donde se realizan procedimientos generadores de aerosoles (broncoscopía por ej.).

La ventilación podrá ser:

a) Natural: la ventilación cruzada (es decir ventanas opuestas abiertas) es la más eficiente; la ventana simple abierta lo es menos. Tiene el inconveniente de no poder utilizarse en épocas frías y la ventaja de ser la más económica.

b) Forzada: mediante dispositivos de extracción forzada de aire (extractores) que aseguren un recambio mínimo de 12 cambios/hora. Un extractor de cocina promedio es suficiente para una habitación individual. En pabellones se utilizarán extractores industriales. El aire extraído deberá estar dirigido a sectores donde no circulen ni habiten personas.

Filtrado del aire: mediante filtros de alta eficiencia (HEPA) que eliminan > 99% de las partículas > a 0,3 mm. Pueden colocarse filtros portátiles en habitaciones individuales o sistemas de filtrado central en pabellones. Requieren mantenimiento y validación periódicos por personal especializado.

Luz UV germicida: opera en 253 nm. Es una medida complementaria. Los dispositivos deben instalarse y mantenerse por personal especializado.

Medidas de protección respiratoria personal:

El objetivo es filtrar el aire inspirado por el personal de salud en contacto con pacientes bacilíferos y, en los pacientes bacilíferos, prevenir la eliminación al ambiente de aerosoles/microgotas infectantes. Su uso no reemplaza los otros niveles de CI.

La máscara quirúrgica ("barbijo") deberá colocarse a los pacientes bacilíferos cuando no estén en las habitaciones/pabellones de aislamiento.

Los filtros de partículas N-95 (filtrado del 95% de las partículas > 0,3 mm) deberán utilizarse adecuadamente por el personal de salud en contacto con pacientes bacilíferos. Su uso y conservación requiere capacitación periódica. Pueden reutilizarse hasta un máximo de 15 días. Su capacidad filtrante no disminuye con el uso (siempre y cuando no se resquebrajen), sino que se van obstruyendo los poros y es más difícil respirar a través de ellos, lo que requiere su reemplazo.

Tuberculosis cutánea

La TB cutánea (TBc) es la infección crónica de la piel producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* y, en ciertas ocasiones, por el BCG.

Epidemiología

La TBc representa el 1 al 2% de las formas extrapulmonares⁹². Su asociación con TB visceral se observa en alrededor de un 28% de los casos[93]. El conocimiento de la TBc permite, muchas veces, descubrir una forma visceral hasta ese momento ignorada.

Las lesiones se pueden producir por extensión de un foco tuberculoso subyacente ya sea ganglionar, óseo, o articular o bien, por diseminación hematogena o linfática desde un foco visceral.

Clasificación de las tuberculosis cutáneas

Se clasifica de acuerdo con la vía de infección (Beyt y colab.)⁹⁴.

» Tuberculosis:

Infección exógena: complejo primario cutáneo; TB verrugosa.

Diseminación endógena: lupus vulgar; TB colicuativa (escrofuloderma, absceso tuberculoso metastásico); TB orificial; TB aguda miliar diseminada.

» **Tubercúlides:** no se consideraran en esta guía, pues son de patogenia poco conocida. Comprenden: líquen escrofuloso y tubercúlida papulonecrótica. Tubercúlides facultativas: eritema indurado de Bazin y eritema nudoso.

» **Tuberculosis causada por vacunación BCG.**

a) TUBERCULOSIS PRIMARIA:

El complejo primario cutáneo es el resultado de la infección de piel o mucosas, en un huésped no infectado, cuando la integridad de la barrera cutánea se encuentra alterada. El agente penetra por vía exógena. Se presenta en niños y adolescentes, en sitios descubiertos. En un tercio de los casos puede comprometer mucosas. La lesión aparece 2 a 4 semanas después de la infección. Se trata de una pápula pequeña o herida que tiende a persistir y se ulcera. La infección luego se disemina a los ganglios linfáticos regionales, aparece la adenitis con periadenitis, adherencia a la piel, reblandecimiento y fistulización. En alrededor del 50% de los casos los ganglios se calcifican.

El chancro y la adenitis constituyen el complejo primario. Cura de manera espontánea en menos de un año, dejando una cicatriz. En coincidencia con la adenitis se produce la virada tuberculínica^{95, 96, 97}.

b) TUBERCULOSIS POSPRIMARIA (extraprimaria):

Tuberculosis verrugosa: es el resultado de la inoculación exógena, accidental o profesional, de bacilos procedentes de pacientes o animales infectados, o bien, por autoinoculación. La localización más frecuente es el dorso de las manos; también puede comprometer plantas, región perianal y nalgas. Se observa en la edad media de la vida. La lesión elemental es una pápula queratósica, grisácea, rodeada por un halo eritematoso que da lugar a una placa verrugosa, bien delimitada, que progresa por un extremo y cicatriza por el opuesto. A la palpación su base es infiltrada y al comprimirla permite la salida de gotas de pus. En general, no hay afectación de los ganglios regionales. Rara vez involuciona en

forma espontánea. La PPD es positiva^{95, 96}.

Lupus vulgar: es una lesión extremadamente crónica, progresiva y destructiva. Se presenta en jóvenes y dada su cronicidad puede observarse en cualquier etapa de la vida. Predomina en el sexo femenino. La localización preferencial es la extremidad cefálica (pirámide nasal, pabellón auricular) y, en menor proporción, extremidades y tronco. Puede afectar mucosas (nasal, bucal o conjuntival) desde su inicio o por extensión de las lesiones cutáneas. La lesión elemental es el tubérculo o "lupoma". Los lupomas se agminan para constituir una placa tórpida, con sectores atróficos, sobre la que asientan tubérculos en actividad (signo patognomónico). La evolución es crónica, con períodos de acalmia que alternan con otros de actividad. Existen formas no destructivas, de crecimiento lento, y otras destructivas, en las que la ulceración domina el cuadro. La PPD es positiva^{95, 96}.

Tuberculosis colicuativa: es un proceso subcutáneo, que da lugar a la formación de abscesos fríos que se fistulizan al exterior. Se distinguen tres formas clínicas: escrofuloderma, goma y seudomicetoma.

Escrofuloderma: es la forma de TB cutánea más frecuente en nuestro medio. Es el resultado de la participación contigua de la piel a partir de un foco tuberculoso subyacente (ganglionar, óseo, articular o epididimario). Se presenta en jóvenes y ancianos. Suele ser unilateral; la localización preferencial es la secundaria a una adenitis cervical. La lesión elemental es un nódulo que se reblandece (goma), fistuliza y repara con una cicatriz estrellada, de aspecto queloideano, con puentes interlesionales, sembrada de comedones, que sugiere el diagnóstico retrospectivo. La PPD es positiva.

Goma: es la consecuencia de la diseminación hemática de *M. tuberculosis*, a partir de un foco primario. Se presenta en pacientes graves con inmunidad alterada. Suele observarse en miembros. Por lo general, se trata de gomas múltiples, asimétricos, que no guardan relación con procesos tuberculosos vecinos. La PPD es negativa^{95,96,97}.

Seudomicetoma: es una forma descrita en nuestro hospital por Cabrera y colaboradores, en 1972 y aún no reconocida internacionalmente. Se caracteriza por ser una tumoración inflamatoria, de consistencia duro leñosa, con gomas que se fistulizan y drenan material sin granos. Se localiza en extremidades y puede, o no, haber compromiso óseo. De acuerdo a ello, es su pronóstico. Sería de origen exógeno⁹⁸.

Tuberculosis orificial: es la TB de la piel y las mucosas de los orificios naturales, producida por autoinoculación, en un individuo afectado por TB visceral activa. Se presenta, en especial, en el sexo masculino.

La localización más frecuente es la boca (punta y bordes laterales de la lengua, paladar y labios), le siguen los márgenes del ano y la vulva. La lesión elemental es una úlcera única o múltiple, intensamente dolorosa (rasgo patognomónico). En los estadios terminales la PPD es negativa.

Tuberculosis aguda miliar diseminada: es una forma grave, muy rara de TB cutánea. Aparece en pacientes inmunodeprimidos como resultado de la diseminación hemática del bacilo a partir de un foco primario. Se caracteriza por pápulas, algunas centradas por vesículas, otras purpúricas distribuidas en toda la superficie corporal, asociadas al compromiso de numerosos órganos por TB. La PPD es negativa^{95, 96, 97}.

Diagnóstico

El tejido afectado responde a la infección mediante una reacción inflamatoria inespecífica. Luego, cuando aparecen los macrófagos, el infiltrado adquiere una estructura específica. Se constituye el granuloma folicular tuberculoide compuesto por células epitelioides (macrófagos), células gigantes y linfocitos.

El granuloma, además, puede presentar necrosis de caseificación. Si bien el granuloma folicular tuberculoide es un signo patognomónico, su ausencia no invalida el diagnóstico, pues depende del estado inmunitario del paciente.

De acuerdo con la forma clínica que se analice, se presentan aspectos particulares. La forma verrugosa se caracteriza por cambios epidérmicos; la TB orificial, por la ulceración; la necrosis de caseificación es característica del complejo primario y de la TB colicuativa^{96, 97, 98}.

El diagnóstico de confirmación requiere la evidencia del bacilo en las secreciones o en las muestras de biopsia de las lesiones cutáneas o su aislamiento en el cultivo, hecho muy poco frecuente en las TBc dado que, al igual que las restantes formas extrapulmonares, son en su mayoría formas paucibacilares. Por ello, es difícil el aislamiento del agente por lo cual se han empleado otros criterios diagnósticos.

Criterios diagnósticos de tuberculosis cutánea:

Criterios absolutos:

- Cultivo positivo para *M. tuberculosis*
- Reacción en cadena de Polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis* positiva

Criterios relativos:

- Historia clínica y exploración compatibles
- TB activa en otra localización
- PPD positiva
- Histología compatible (granuloma folicular tuberculoide con necrosis de caseificación o sin ella)
- BAAR presente en la lesión
- Respuesta al tratamiento específico^{99, 100}.

Para establecer el diagnóstico no es indispensable que todos estos criterios estén presentes. La mayoría de las TBc son formas de alta o mediana resistencia. Este hecho hace que, la baciloscopía sea negativa y, la sensibilidad a la tuberculina, positiva. El escrofuloderma, la TB orificial, la TB gomosa en la fase terminal y la aguda miliar diseminada, por ser variedades de mediana a muy baja resistencia, la baciloscopía suele ser positiva y la sensibilidad a la tuberculina negativa. Cuando en la adenitis tuberculosa no se rescata el agente, es útil realizar la punción aspiración con aguja fina (PAAF). Si no ha sido posible llegar al diagnóstico con este procedimiento, está indicada la biopsia ganglionar de tipo escisional y no, la incisional pues, tiene como riesgo el producir trayectos fistulosos⁹⁹.

Sin embargo y, pese a todo lo señalado, en la mayoría de las TBc para arribar al diagnóstico es necesario realizar la prueba terapéutica.

Tratamiento

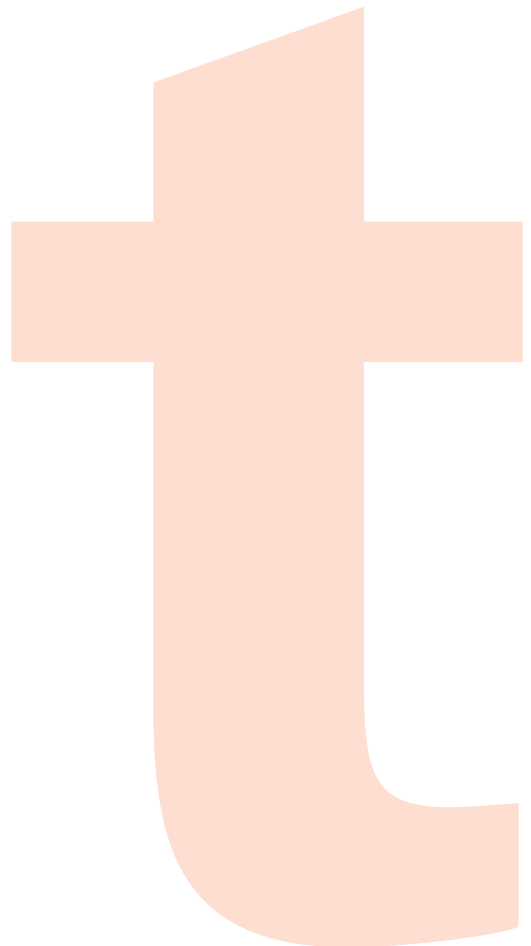
Local: en algunas formas como la TB verrugosa, el lupus vulgar, el escrofuloderma y el seudomicetoma con compromiso óseo deben emplearse medidas complementarias del tratamiento sistémico, tales como: cirugía^{95,98}, criocirugía, electrocoagulación y radioterapia.

Sistémico: es el mismo régimen que para el Complejo *M. tuberculosis*^{95, 96 98}.

Tuberculosis consecutiva a vacunación con BCG

Las complicaciones son raras y pueden ser:

- a)** Inespecíficas: abscesos en el sitio de inoculación; eritema multiforme; eritema nudoso y urticaria.
- b)** Específicas: escrofuloderma; lupus vulgar; tubercúlides y, en casos excepcionales, TB por BCG generalizada⁹⁵.



Bibliografía



- [1] Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias E. Coni. PRO.TB.Doc.Téc. N° 16/09.
- [2] Red de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires. Informe anual 2009.
- [3] Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas Técnicas 2008.
- [4] Hoepfner DD, Marciniuk BD, McNab W et al. Tuberculosis in patients with a normal chest radiography. *Chest* 1999; 115: 445-52.
- [5] English R, Bachmann MO, Bateman ED et al. Diagnostic accuracy of an integrated respiratory guidelines in identifying patients with respiratory symptoms requiring screening for pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6:22.
- [6] Van den Brande P, Demedts M. Pulmonary Tuberculosis in the elderly: diagnostic difficulties. *Eur J Med* 1992;1(4): 224.
- [7] Abbate E, Ballester D, Barrera L, Brian MC, Echazarreta A, Gaitán C, González C, Nahabedian S, Palmero D, Pelaya E, Sáenz C y Participantes del Consenso de Tuberculosis. Consenso Argentino de tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9 (2): 61-99.
- [8] Mert A, Bilir M, Tabak F et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology*. 2001; 6(3):217-24.
- [9] Cunha BA, Krakakis J, McDermott BP. Fever of unknown origin (FUO) caused by miliary tuberculosis: diagnostic significance of morning temperature spikes. *Heart Lung* 2009; 38(1):77-82.
- [10] Ministerio de Salud y Acción Social. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbran" Programa Nacional de Control de Tuberculosis . Normas Técnicas 2002. Santa Fe 2002
- [11] Van Deun A, Hamid Salim A, Cooreman E. Scanty AFB smears: what's in a name? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 6: 816-23.
- [12] Canetti G, Rist N, Grosset J. Measurement of sensitivity of the tuberculous bacillus to antibacillary drugs by the method of proportions. Methodology, resistance criteria, results and interpretation. *Rev Tuberc Pneumol (Paris)* 1963; 27:217-72.
- [13] Miller MA, Thibert L, Desjardins F, Siddiqi SH, Dascal A. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide: comparison of Bactec method with pyrazinamidase assay. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2468-70.
- [14] World Health Organization (WHO). Policy guidance on TB drug susceptibility testing (DST) of second-line drugs (SLD), Geneva, 2007.
- [15] Lemus D, Montoro E, Echemendía M, Martín A, Portaels F, Palomino JC. Nitrate reductase assay for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: simple and inexpensive method for low-resource laboratories. *J Med Microbiol* 2006; 55:861-3.
- [16] Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Eng J Med* 2010; 363: 1005-15.
- [17] Zerbini E, Imaz MS, R. Franco R y col. Utilidad de la determinación de la actividad de adenosín deaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. Libro de resúmenes. IX Congreso Argentino de Microbiología, 2001.
- [18] Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146 (5):340-54.
- [19] Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7):737-42.
- [20] Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N et al. Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study. *Chest* 1994; 106: 28-32
- [21] Leung AN, Brauner MW, Gamsu G, et al. Pulmonary tuberculosis: comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIVseronegative patients. *Radiology* 1996; 198: 687-91.
- [22] Burrill, J, Williams, C, Bain, G et al. Tuberculosis: a radiology review. *Radiographics* 2007;27: 1255-73.
- [23] MacAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995, 33 (4): 655-78.
- [24] Curvo Semedo L, Teixeira L, Caseira Alves, F. *Eur J Radiol* 2005; 55 (2):158-72.
- [25] Méndez N, Di Lonardo M, Sawicki M, Gancedo E, Rasgado A, Fainboim H. La ultrasonografía abdominal como método diagnóstico orientador en tuberculosis y/o micobacteriosis en pacientes HIV. *Rev Argent Radiol* 1995; 59(2): 87-91.
- [26] WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines. Fourth Edition, Geneva, 2003. WHO/HTM/TB/2009.420.
- [27] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update. WHO/HTM/TB 2008.402.
- [28] American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003; 167: 603-62.
- [29] Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas técnicas. Tercera edición, 2008. INER E. Coni, Santa Fe.
- [30] Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 2001, Mc Graw Hill New York, 10th Ed, chapter 48.
- [31] Peloquin C. y col. Pharmacology of the Antimycobacterial Drugs. *Medical Clinics of North America. Tuberculosis*. 1993; 77 (6).
- [32] Palmero D J, Waisman JL. Tratamiento de la tuberculosis Multirresistente. En: González Montaner LJ, Palmero DJ y col. *Tuberculosis Multirresistente*. Ed. Hoechst Marion Roussel, Buenos Aires 1998, capítulo 10.
- [33] Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections.

Clinical Pharmacokinetics. 1998; 35 (3): 223-246.

[34] Caminero Luna J A. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París 2003. Cap. 9.

[35] WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371.

[36] Kabra SK, Lodha R, Seth V. Category based treatment of tuberculosis in children. Indian Pediatrics 2004; 41:927- 37.

[37] American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, editor. Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. 25th edition. Elk Grove Village. 2003. p. 642-60.

[38] Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre tuberculosis infantil. Arch Argent Pediatr 2002; 100(2):159.

[39] Feja K, Saiman L. Tuberculosis in Children. Clin Chest Med 2005; 26:295-312.

[40] Moulding T. Et al. Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. Ann. Intern Med. 1995; 122: 951-54.

[41] Danckwerts M. P., et al. Pharmaceutical formulation of a fixed-dose anti-tuberculosis combination. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7 (3): 289-297.

[42] Thwaites GE, Duc Bang N, Dung NH, et al. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculosis Meningitis in Adolescents and Adults. N Eng J Med. 2004; 351(17):1741-51.

[43] Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics 1997; 99(2):226- 231.

[44] Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features and outcome. Arch Dis Child 2003; 88: 1106-11.

[45] Lobato JC, Mohle Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children than five years of age. Pediatrics 2000; 106: e 75.

[46] Drobniewski F, Eltringham I, Graham C, Magee JG, Smith EG, Watt B. A National study of clinical and laboratory factors affecting the survival of patients with multiple drug resistant in UK. Thorax 2002; 57:810-816.

[47] Corti M, Palmero D. Tratamiento antirretroviral en pacientes con SIDA y micobacteriosis. Medicina (Buenos Aires). 2005; 65(4): 353-60.

[48] Bartlett JG. Terapéutica de las Enfermedades Infecciosas. Waverly Hispánica SA, Buenos Aires, Argentina, 2000. p: 36-52.

[49] Corti M, Wainstein C, Metta H. Tratamiento antituberculosis en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Sancineto AE y col. Tuberculosis: diagnóstico y tratamiento. Ed Lajouane, Buenos Aires, 2009; 286-291.

[50] Abbate EH, Chertcoff J, Musella RM.: Anemia hemolítica provocada por rifampicina. Anales de la Cátedra de Tisioneumonología UBA. 1980; 39: 5-7.i

[51] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg 1996; 1: 250-7.

[52] Walsh SA, Creamer D. "Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking". Clinical and Experimental Dermatology 2011, 36: 6-11.

[53] González Montaner LJ, Castagnino JP, Musella RM: The nature and frequency of serious adverse drugs reactions to antituberculous therapy among HIV infected patients. Am Rev Respir Dis. 1991; 143 (S): A116.

[54] WHO Management of MDR-TB: A field guide. A companion document to Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. "WHO/HTM/TB/2008.402a".

[55] Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A y col. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(6): 778-84.

[56] Palmero D y Grupo de Trabajo latinoamericano en tuberculosis fármacorresistente. Pautas latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis fármacorresistente. Salud (i)Ciencia 2008; 16(1):1366-1375. www.siicsalud.com/des/des050/06904004.htm

[57] Palmero D, Cruz V, Museli T, Pavlovsky H, Fernández J, Waisman J. Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis. Medicina (B Aires). 2010; 70(5):427-33.

[58] Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ et al. Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med 2008; 359(6):563-574.

[59] Kam KM, Yip CW, Cheung TL, Tang HS, Leung OC, Chan MY. Stepwise decrease in moxifloxacin susceptibility amongs clinical isolates of multidrug- resistant Mycobacterium tuberculosis: correlation with ofloxacin susceptibility. Microb Drug Resistance 2006; 12: 7-11.

[60] Stop TB Department and Department of Child and Adolescent Health and Development of the World Health Organization. A research agenda for childhood TB. 3. Treatment. WHO/HTM/TB/2007.381.

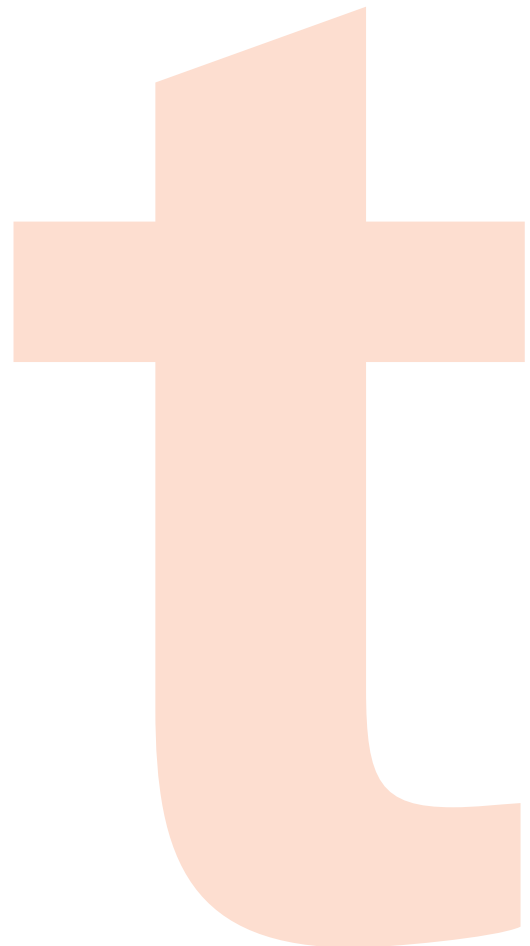
[61] Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Chapter 2: Anti-tuberculous treatment in children. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 1205-11.

[62] WHO, Geneva, Switzerland. Implementing the WHO Stop TB Strategy: a handbook for national tuberculosis control programmes. WHO/HTM/TB/2008.401.

[63] Grupo de trabajo de Tuberculosis de la SEIP. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc). 2007; 66:597-602.

- [64] Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología. Tuberculosis infantil. Modificaciones a los criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil Arch Argent Pediatr 2007; 105 (1):54-5.
- [65] Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood Pulmonary Tuberculosis. Old Wisdom and New Challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1078-90.
- [66] Sancineto Antonio E y col. Tuberculosis : Diagnóstico y Tratamiento. Edit Lajouane. Bs.As 2009; 7: 169-175.
- [67] Iseman MD. Tuberculosis therapy: past, present and future. Eur Respir J 2002; 20: 87-95.
- [68] WHO. Control Mundial de la Tuberculosis 2008; p 1-2.
- [69] American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am. J Respir Crit Care Med. 2000; 161:S221-S47.
- [70] Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) Documento de consenso sobre tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. An Pediatr (Barc) 2006; 64:59-65.
- [71] Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de los contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc). 1999;112:151.
- [72] Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr., Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. Am Rev Respir Dis 1979; 119:587-597
- [73] An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935- 952.
- [74] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. CDC. MMWR 2005; 1- 269.
- [75] Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. J Pediatr (Rio J) 2006; 82:S45-54.
- [76] WHO. BCG in Immunization Programmes. Wkly Epidemiol Rec (WER) 2001; 76(5):33-39. Web access: www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7605.pdf.
- [77] González Montaner LJ; González Montaner PJ. Tuberculosis. Biblioteca virtual www.dic.org.ar Cap 17: 578-600.
- [78] Caminero Luna JA. Vacunación BCG. En Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) París - Francia. 2003; 273-290.
- [79] WHO. BCG in Immunization Programmes. Wkly Epidemiol Rec (WER) 2001; 76(5):33-39. Web access: www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7605.pdf
- [80] Greppi Quezada D, Guzmán Meléndez MA. Tuberculosis vaccines. AAIC (Archivos Alergia Inmunología Clínica) 2007; 38(4):148-154.
- [81] Bonifachich E, Chort M, Astigarraga A, Diaz N, Brunet B, Pezzotto SM, Bottasso O. Protective effect of BCG vaccination in children with extra-pulmonary tuberculosis, but not the pulmonary disease. A case-control study in Rosario, Argentina. Vaccine 2006; 24:2894-9.
- [82] Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: A meta-analysis. Int. J. Epidemiol. 1993; 22: 1154-58.
- [83] WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371 WHO/FCH/CAH/2006.7
- [84] García LF, Barrera LF. Perspectivas para nuevas vacunas antituberculosas en la era postgenómica Biomédica 2004; 24 (Supl):228-3.
- [85] López M, Mallorquin P, Pardo R, Vega M. Vacunas humanas de nueva generación. Genoma España/CIBT-FGUAM Informe de Vigilancia tecnológica. www.gen-es.org 2004; 16-24.
- [86] Martín C, Bigi F, Gicquel B. New Vaccines against Tuberculosis. En: Palomino Leão Ritacco Tuberculosis From basic science to patient care. First Edition www.Tuberculosis Textbook.com. 2007; Cap. 10: 341-460.
- [87] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities, 1994. MMWR 1994; 43 (RR-13): 1-132.
- [88] WHO. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. WHO/CDS/TB/99.269.i
- [89] CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health care settings, 2005. MMWR 2005; 54 (RR-17): 1-141.
- [90] Palmero D. Bioseguridad y tuberculosis. En: Durlach R, Del Castillo M. Epidemiología y control de infecciones en el hospital. Ediciones de la Guadalupe, Buenos Aires, 2006. p: 465-474.
- [91] WHO. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. WHO/HTM/TB/2009.419.
- [92] García-Rodríguez JF, Monteagudo-Sánchez B, Mariño-Callejo A. Tuberculosis cutánea: estudio descriptivo de 15 años. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(4):205-11.
- [93] Pérez B, Pifarre R, Vera CV, García JM, Baradad M, Vilà M, Egidio R. Tuberculosis cutánea por Mycobacterium tuberculosis: una patología muy poco frecuente. An Med Interna (Madrid) 2006; 23 (11).
- [94] Beyt BE, Orbals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. Medicine (Baltimore) 1980; 60: 95-109.
- [95] Tappeiner G, Wolff K. Tuberculosis and other mycobacterial infections. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Glodsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. EE.UU: Mc Graw-Hill; 2003.p.1933-49.

- [96]García-Salcés I, de Diego V, Carapeto FJ. Infecciones cutáneas por M. tuberculosis. Monogr Dermatol 2007; 20: 141-152.
- [97]Tincopa-Wong OW, Valverde-López JC, Plasencia-Angulo W, Llerena-Castro KL. Tuberculosis cutánea: Rasgos clínicos, histopatológicos y epidemiológicos en un Hospital General de Trujillo, Perú. Dermatol Perú; 2006; 16(3): 220-32.
- [98]Cabrera HN, Gatti JC, Ávila JJ, Bianchi O. Tuberculosis exóticas. Rev Arg Dermat 1972; 56: 17.
- [99]Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis extrapulmonar. An Sist Sanit Navar 2007: 30 (Supl. 2): 143-162.
- [100]Almaguer-Chávez J, Ocampo-Candiani J, Rendón A. Panorama actual en el diagnóstico de la tuberculosis cutánea. Actas Dermosifilogr 2009; 100: 562-70



Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la **tuberculosis**

HOSPITAL MUÑIZ / INSTITUTO VACCAREZZA

Realización:

