



FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

TÍTULO DE LA GUÍA:

ASMA

RESPONSABLE DE LA ELABORACIÓN:

Carlos A. Torres
Fabio A. Varón
Especialistas en Neumología
Medicina Interna

FECHA DE ENTREGA ORIGINAL:

Febrero de 2006

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

Febrero de 2010

VIGENCIA:

DOS AÑOS

RESPONSABLES GENERALES:

Departamento Médico
Departamento de Educación y
Docencia

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR

Carlos A. Torres D.
Fabio Andrés Varón V.

1. DEFINICIÓN:

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, transmisible, curable, usualmente crónica, de presentación clínica variable, producida por micobacterias del *Complejo M. tuberculosis* y con amplia distribución mundial. Puede comprometer prácticamente todos los órganos, pero los pulmones son, por lejos, los más comúnmente afectados.

2. DIAGNÓSTICO

2.1 Estadios clínicos de la TB

Tabla 1. Estados clínicos de la tuberculosis

- ***Infección***
 - o Primoinfección controlada (infección sin enfermedad activa)*
 - o Tuberculosis latente* (infección sin enfermedad activa y bacilos vivos latentes)
- ***Enfermedad activa***
 - o Tuberculosis primaria progresiva
 - o Tuberculosis de reactivación endógena
 - o Tuberculosis de reinfección
- ***Secuelas***

* En la práctica, se considera que el **infectado sin enfermedad activa tiene una TB latente** ya que la determinación de la presencia de bacilos vivos cuando no hay enfermedad activa es difícil y poco práctica.

2.2. Diagnóstico de la infección.

El diagnóstico de infección por TB se establece por la presencia de una **prueba de tuberculina (PPD) positiva** lo cual significa que tenga **10 mm** o más de diámetro de induración en el individuo inmunocompetente o **5 mm** o más en el inmunodeficiente por VIH u otras causas. Recientemente, se ha confirmado la utilidad de las **pruebas de liberación de interferón gamma (γ) (IGRA)** que son más sensibles y específicas, no son afectadas por la vacunación BCG, y pueden ser de valor en los inmunocomprometidos para definir un tratamiento de TB latente o activa. Estas están indicadas en el inmunocomprometido cuya PPD sea negativa y en quien se quiera ratificar la ausencia de infección.

Prueba de tuberculina (PPD)

Aspectos técnicos. Aunque diferentes técnicas de punción son preferidas, el test cuantitativo de tuberculina funciona mejor por inyección intracutánea de 5UT PPD en 0.1 mL de solución utilizando una aguja calibre 26 o 27. Una inyección precisa que produzca una roncha eritematosa es necesaria. Las punciones más profundas pueden ser “lavadas” por el flujo sanguíneo dando como resultados falsos negativos. . Las condiciones de conservación, consecución y técnica de aplicación de la tuberculina se describen detalladamente en el Manual de Normas, técnicas y procedimientos del Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis y en los Manuales correspondientes de la OPS-OMS.

A quienes se debe aplicar la tuberculina. La ATS (sociedad americana del tórax) y el CDC desarrollaron guías en las cuales se enfatiza la prueba de tuberculina para pacientes sin tratamiento que estén en alto riesgo de desarrollar tuberculosis y para aquellos que van a ser prescritos si el test fue positivo, esto incluye a personas con alto riesgo de infección reciente (inmunosuprimidos, postransplantados, VIH con recuento bajo de CD4, etc) y pacientes con comorbilidad que puedan comprometer su estado inmune (neoplasias linfohematopoyéticas, manejo con esteroides o cualquier tipo de inmunosupresores). La aplicación se hace intradérmica en el antebrazo o, en personas de edad avanzada, en la región interescapulovertebral. La técnica fue descrita por Mantoux en 1908. La lectura se realiza desde las 48 hasta las 72 horas, aunque idealmente debe hacerse transcurridas las 72 horas. El tamaño de la reacción se mide por el diámetro transversal de la induración, no del eritema. Una reacción igual o mayor a 10mm es indicativa de infección tuberculosa y se considera **positiva**. Por debajo de 5mm se considera **negativa** para infección tuberculosa y entre 5 y 9mm dudosa.

Interpretación

El 90% de las personas con respuesta a 5UT de 10 mm de induración y prácticamente todos aquellos con induraciones mayores de 15 mm están infectados por *M. tuberculosis*. Las induraciones menores que esto u reacciones que requieran 250UT generalmente son debidas a reacciones cruzadas con otras especies de micobacterias. Sin embargo, en áreas endémicas reacciones de entre 5 a 10 mm hacen sospechar la infección. También se debe tener en cuenta que reacciones de 5mm pueden deberse a la vacuna de la BCG pero a menos que la vacunación haya sido muy reciente no alcanza valores mayores de hasta 10 mm.

FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS

Falsos positivos significa que no hay infección por micobacterias, los falsos negativos, aunque infrecuentes en pacientes sanos con tuberculosis, ocurre en al menos el 20% de las personas con tuberculosis conocidamente activa. La mayoría de los test con falsos negativos ocurre en pacientes con tuberculosis y enfermedad general y se positiviza luego de 2 a 3 semanas de haber iniciado tratamiento efectivo. La DNT hipoprotéica produce reacciones de hipersensibilidad deficientes. Infecciones virales frecuentes, terapia con corticoides y enfermedades reticuloendoteliales pueden causar resultados falsos negativos (Se listan en el cuadro 6-4).

Interpretación.

1. Toda persona no vacunada con tuberculina igual o mayor a 10 mm debe considerarse infectada por *M. tuberculosis*.
2. Toda persona aún estando vacunada con BCG, que tenga tuberculina igual o mayor a 10 mm y sea contacto de un enfermo bacilífero, debe ser seguida cuidadosamente por la probabilidad de infección reciente por *M. tuberculosis*.
3. Todo niño, no vacunado con BCG, particularmente si es menor de 4 años, con tuberculina igual o mayor a 10 mm, debe considerarse como recientemente infectado y debe ser estudiado y seguido cuidadosamente.
4. Todo viraje tuberculino, descartado el efecto de refuerzo (Booster) debe ser considerado una infección reciente y estudiado.
5. Todo paciente con VIH y prueba de tuberculina positiva mayor a 5 mm debe considerarse infectada con *M. tuberculosis*. Si su recuento de CD4 es <200 la prueba debe ser interpretada cuidadosamente al ser mayor de 2 mm.

Tabla 4. Interpretación de la tuberculina.

2.3. Diagnóstico de la enfermedad.

2.3. 1. Cuadro clínico:

La historia clínica y la radiología son la base para sospechar la tuberculosis, pero nunca deben considerarse confirmatorios del diagnóstico o suficientes para iniciar un tratamiento. Los pilares del diagnóstico son la comprobación bacteriológica de la existencia del *M. tuberculosis* en cualquier material proveniente del sospechoso de tener la enfermedad y/o el hallazgo histológico de las lesiones características (granulomas con necrosis de caseificación).

El diagnóstico tiene dos fases: la búsqueda de sospechosos y el diagnóstico propiamente dicho (Tabla 1). Como **sospechoso** se entiende toda persona con alta probabilidad de tener la enfermedad. Como **caso**, toda persona con tuberculosis confirmada bacteriológica y/o histopatológicamente. Dentro del grupo de sospechosos, sin duda, el de los **sintomáticos respiratorios** es el más importante. Son todas las personas que tosen durante más de 15 días. El criterio de expectoración puede estar ausente, aunque no sea lo común.

Tabla 1. Proceso del diagnóstico de la tuberculosis pulmonar
(Detección de casos)

1. Búsqueda de sospechosos

- a. Sospechosos
 - Sintomáticos respiratorios
 - Contactos

- Otros
- b. Búsqueda
 - Pasiva
 - Activa

2. Diagnóstico

- a. Bacteriológico
 - Baciloscopia
 - Cultivo
 - b. Histopatológico
 - c. Otros criterios o métodos
-

2.2. Exámenes paraclínicos

- **Necesarios:**

Baciloscopia. Es el examen directo de cualquier material orgánico en busca de micobacterias. En la tuberculosis respiratoria este material, la mayoría de las veces, es el esputo. El proceso de la baciloscopia consta de cuatro pasos: recolección de la muestra, extendido, coloración y lectura. Desde el punto de vista operativo la realización de estos pasos depende de la complejidad (recurso y capacitación) de cada institución. La descripción completa de cada uno de los pasos de la baciloscopia y sus aspectos operativos se encuentran en el Manual de Normas y Procedimientos del Programa Nacional de Tuberculosis y en el Manual de Normas Técnicas en Micobacteriología del Instituto Nacional de Salud.

La baciloscopia debe ser seriada. **Baciloscopia seriada** es la realización de tres baciloscopias consecutivas, en este caso del esputo; una sola muestra deja escapar poco más del 20% de los enfermos que serían positivos a la baciloscopia. Las muestras deben tomarse idealmente en tres días diferentes, pero si las circunstancias lo justifican pueden recogerse el mismo día en momentos distintos. La baciloscopia se informa por norma nacional de la siguiente manera (Tabla 2).

Tabla 3. Informe de la baciloscopia.

NEGATIVO	No se encuentran bacilos en 100 campos observados
+	Menos de un bacilo por campo en 100 campos examinados (Si son menos de 10 bacilos anotar la cifra exacta)
++	De 1 a 10 bacilos por campo en 50 campos
+++	Más de 10 bacilos por campo en 20 campos

A todo material orgánico es posible realizarle baciloscopia. Otras muestras corrientemente empleadas para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar son los lavados bronquial y broncoalveolar tomados por broncoscopia. El rendimiento de la baciloscopia de estas muestras es mejor que el del esputo, pero no alcanza el del cultivo de éste. El lavado bronquial y broncoalveolar tienen sensibilidades comparables para el diagnóstico de tuberculosis aunque se ha visto que la realización del último con 50ml de agua destilada podría mejorar algo la sensibilidad.

Las muestras de orina, líquido cefalorraquídeo, líquidos pleural, ascítico y pericárdico son, en general, paucibacilares y deben centrifugarse, a pesar de lo cual la baciloscopia en ellas es de bajo rendimiento diagnóstico.

Cultivo. La sensibilidad del cultivo del esputo para el diagnóstico de la tuberculosis respiratoria es cercana al 90%. El cultivo para *M. tuberculosis* está **indicado** en las siguientes situaciones:

1. En el sintomático respiratorio con baciloscopia seriada negativa y persistencia de la sospecha de tuberculosis.
2. Toda muestra con alta probabilidad de ser paucibacilar o de estar contaminada con micobacterias saprófitas (caso en el cual la baciloscopia dará falsos positivos) o que haya sido obtenida mediante procedimientos invasivos, debe ser cultivada. Ejemplos corrientes son: líquidos pleural, pericárdico, peritoneal y cefalorraquídeo, orina, sangre menstrual, lavados bronquiales o broncoalveolares y jugo gástrico.
3. Cuando se tomen biopsias con sospecha de tuberculosis un fragmento de tejido debe ser enviado para cultivo.

Estudios histopatológicos. La comprobación de granulomas con necrosis de caseificación y ZN positivo es diagnóstica de tuberculosis. Cuando el ZN es negativo o el cultivo de material de biopsia no se realizó o resultó negativo, la presencia de granulomas con necrosis de caseificación se considerará sugestiva de la enfermedad y deberá apoyarse en una historia clínica y una radiología también sugestiva de tuberculosis y deberá descartarse, además, la existencia de otras enfermedades que produzcan este cuadro histológico, especialmente las micosis.

Es excepcional que se tenga que recurrir a biopsia en el caso de la tuberculosis pulmonar; cuando se indica ésta, se debe agotar primero el recurso de la biopsia transbronquial por broncoscopia antes de considerar la biopsia a cielo abierto. Contrario a lo que sucede con la tuberculosis respiratoria, lo más común es que el diagnóstico de las tuberculosis extrapulmonares se establezca por biopsia.

Titulación de adenosindeaminasa (ADA). Esta es una enzima presente en muchas células corporales; su concentración es más alta en los linfocitos y aumenta cuando éstos son activados, como es el caso de la tuberculosis. La detección de niveles superiores al punto de corte (50 UI para el caso de líquido pleural) tiene buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad. Los mejores resultados se han obtenido en líquidos pleural, ascítico, pericárdico y cefalorraquídeo. Descartados empiema y enfermedad reumatoidea, la especificidad es igualmente excelente. Algunos estudios nacionales han corroborado la bondad de la adenosindeaminasa para el diagnóstico de la tuberculosis pleural.

Tabla 5. Algoritmo de estudio del paciente con sospecha de TBC pulmonar

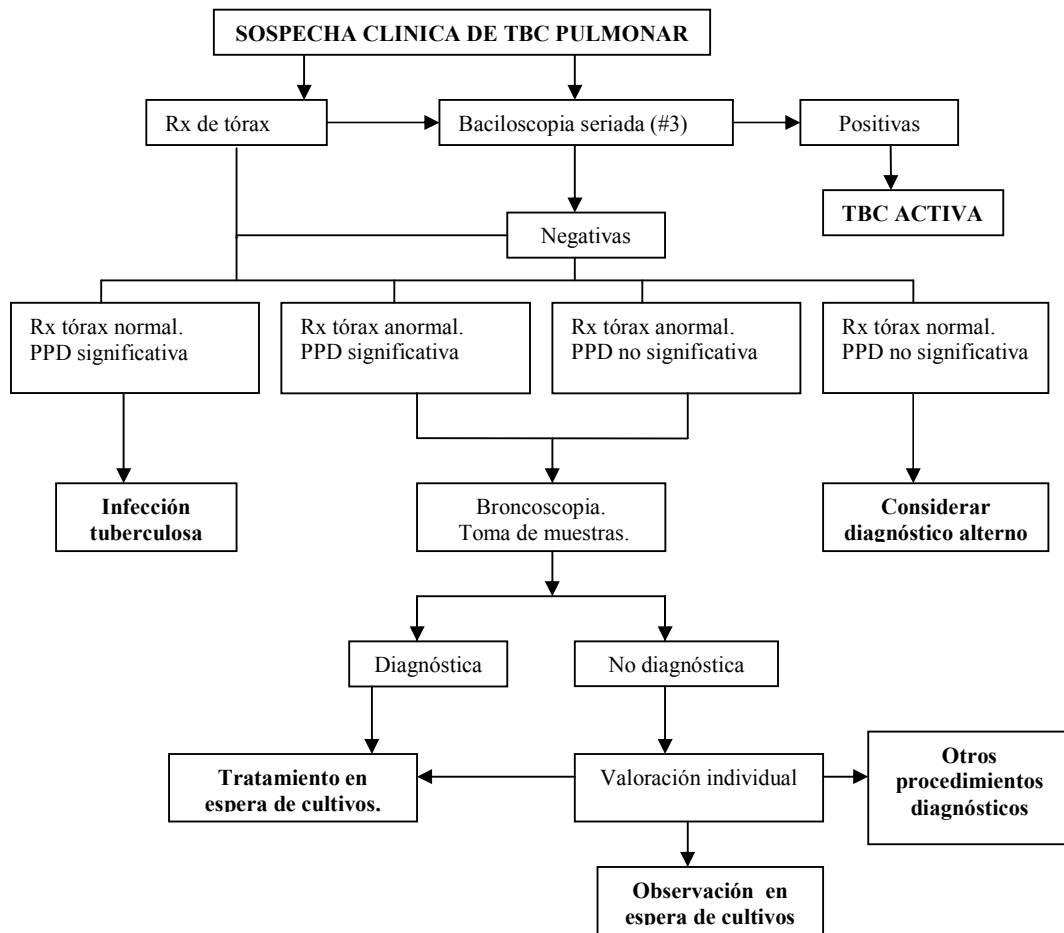
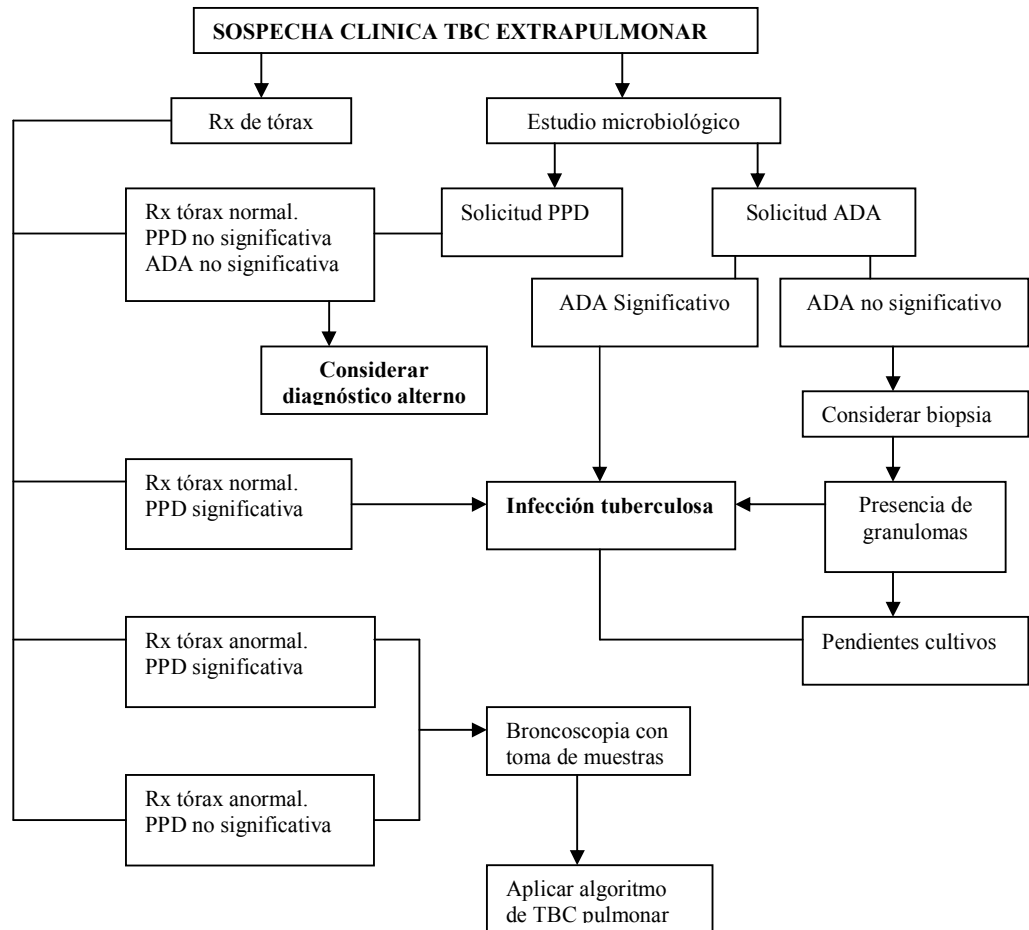


Tabla 6. Algoritmo de estudio del paciente con sospecha de TBC extrapulmonar.



3. MANEJO

3.1. Terapia psicosocial: El aspecto más importante para evitar el incumplimiento y el abandono de la terapia es el conocimiento y la motivación que con respecto a la enfermedad tengan el paciente, su familia, la comunidad en general y, aún más, el mismo personal de salud. Una vez diagnosticada la tuberculosis, la manera en que se le dé la primera información al paciente acerca de su enfermedad y tratamiento es trascendental en su aceptación y su disponibilidad de colaboración con la terapia. La capacidad del personal de salud de captar el estado anímico de su paciente y aprender a motivarlo, es una acción básica y compleja que debe ser individualizada. La mayoría de las deserciones ocurre en los dos primeros meses.

Lo más común es que médico y enfermera logren la adhesión. No es excepcional, sin embargo, la necesidad de personal (psicólogos y trabajadores sociales) y actividades encaminadas a modificar actitudes negativas por parte del enfermo y su familia, cuyo beneficio es la reducción de las tasas de abandono.

3.2. Terapia farmacológica:

3.2.1. Tratamiento de la infección. El tratamiento de la infección está encaminado a *reducir al mínimo el riesgo de conversión de infección tuberculosa a enfermedad activa*. Su prescripción establece como requisito documentar la infección (tuberculina y/o IGRA) y excluir exhaustivamente enfermedad activa. Se denomina **quimioprevención** o **quimioprofilaxis**. Aunque la quimioprevención reduce significativamente el riesgo de conversión de infección a enfermedad, su uso masivo en todos los infectados no está indicado por razones de relación costo-beneficio. Por el contrario, la **quimioprevención individualizada tiene una indicación clara en personas con alto riesgo de conversión a enfermedad** que son aquellas con inmunodeficiencia sistémica o local (silicosis por ejemplo) o que se van a someter a un factor inductor de inmunodeficiencia (Tabla No. 2).

Tabla 2. Candidatos principales a quimioprevención

PPD \geq 5 mm	PPD \geq 10 mm
<ul style="list-style-type: none"> • Infectados por VIH • Niños contactos recientes de enfermo de TB • Inmunosuprimidos por terapias biológicas o medicamentos diferentes de esteroides 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunocompetentes <ul style="list-style-type: none"> ○ Viraje tuberculínico reciente ($<$ 2 años) <ul style="list-style-type: none"> ○ Candidatos a terapia inmunosupresora • Silicosis, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica

Tomada la decisión de hacer quimioprevención, ésta se puede realizar con **isoniazida 300 mg por 1 año**. Aunque los regímenes de 1 año son más efectivos, algunas guías mantienen la opción de dar la isoniazida por 6 o 9 meses¹¹ que tienen un beneficio menor pero aceptable. También se puede utilizar isoniazida más rifampicina por 3 a 6 meses pero es más costoso¹¹.

3.2.2. Tratamiento de la enfermedad activa. (tuberculosis pulmonar activa).

Con los esquemas de terapia actualmente disponibles se obtienen tasas de curación superiores al 95% con tasas de recaída a dos años inferiores al 5%. *Los esquemas del Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis de nuestro país son los mejores disponibles para la mayoría de los casos*^{4,9} y deben seguirse para facilitar el funcionamiento operativo del Programa.

Objetivos del tratamiento de la tuberculosis

- Individuales

- Producir negatividad de la baciloscopia y/o del cultivo en el menor tiempo posible.
- Asegurar la adherencia (más del 80% de las dosis) y la culminación de la terapia para prevenir la resistencia y asegurar la curación.
- Reconocer los efectos secundarios tempranamente
- **Epidemiológicos**
 - Tratar tempranamente a los enfermos bacilíferos para reducir el número de nuevos infectados.
 - Garantizar la disponibilidad de la terapia y realizar todos los esfuerzos para lograr la adherencia y la culminación de la terapia.

Lineamientos generales de la terapia farmacológica para la TB pulmonar:

- Se requieren 3 o más fármacos de primera línea (tabla 3) a los cuales el *M. tuberculosis* sea sensible o se sospeche que sea sensible. En países con TB MDR creciente se aconseja usar 4 fármacos en la primera fase.
- La duración mínima de la terapia es de 6 meses y se debe asegurar que el paciente reciba al menos el 80% de las dosis. En la segunda fase se recomienda suministrar los fármacos tres veces por semana por 4 meses (18 semanas).
- La supervisión es necesaria y la administración de los medicamentos debería ser directamente observada (estrategia “DOTS”: directly observed therapy strategy o “TAES”). Esta supervisión es variable de paciente a paciente y no implica necesariamente su asistencia diaria a la institución de salud (el supervisor puede ser un familiar o allegado)
- En casos de fracaso o mala respuesta, los nuevos esquemas deben tener un mínimo de 3 fármacos nuevos.

Consecución de los medicamentos en Colombia. Por razones de costo y control, el Ministerio de la Protección Social continúa centralizando el manejo de los medicamentos contra la tuberculosis. *Todo enfermo puede acceder al tratamiento sin costo alguno a través de cualquier institución de la red pública, con o sin intermediación de la EPS o ARS a la cual se encuentre afiliado.* Estas últimas entidades tienen la obligación de establecer los convenios con las instituciones de la red pública y progresivamente hacerse cargo del costo de los medicamentos.

Fármacos antituberculosos.

Tabla 3. Clasificación de la OMS de los fármacos antituberculosos¹⁰

Grupo	Descripción	Droga	Abreviatura
1	Orales de primera línea	Isoniazida Rifampicina Etambutol Pirazinamida Rifabutina	H R E Z Rfb
2	Inyectables (Agentes inyectables AI)	Amikacina Kanamicina Capreomicina Estreptomicina	Amk Km Cm S
3	Fluoroquinolonas (FQ)	Levofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina	Lfx Mfx Ofx
4	Orales de segunda línea	Etionamida	Eto

	(Bacteriostáticos)	Protionamida Cicloserina Ácido p-aminosalicílico	Pto Cs PAS
5	Drogas de eficacia incierta	Clofazimine Linezolid Amoxicilina/clavulanato Tioacetazona Claritromicina Imipinem	Cfz Lzd Amx/Clv Thz Clr Ipm

La mayoría de los programas de tuberculosis emplea cinco fármacos básicos: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomycin (S) (dosis en Tabla 4).

Fármacos antituberculosos. La mayoría de los programas nacionales de tuberculosis emplea siete fármacos básicos. Cuatro bactericidas: isoniazida (H), rifampicina (R), estreptomycin (S) y pirazinamida (Z). Tres bacteriostáticos: etambutol (E), tioacetazona (T) y etionamida (ETA).

Isoniazida (H). Para administración oral se presenta en tabletas de 100 mg y asociada a la R en comprimidos que tienen 150 mg de H y 300 mg de R cada uno, lo que facilita la administración. Su dosis es de 5 mg/kg en las fases de empleo diario y de 15 mg/kg en las de empleo bisemanal. Actúa especialmente sobre las poblaciones extracelulares. Molestias gastrointestinales y reacciones alérgicas cutáneas menores son las reacciones secundarias más frecuentes. Ocasionalmente puede generar neuritis periférica, hepatitis o psicosis.

Rifampicina (R). Su dosis es de 10 mg/kg/día. Es una droga fundamental puesto que actúa sobre todas las poblaciones bacilares. Tiene el inconveniente de ser costosa. Puede generar púrpura trombocitopénica, y ocasionalmente, hepatitis o ictericia colestásica.

Pirazinamida (Z). De uso oral se presenta en tabletas 500 mg; su dosis es de 25 mg/kg/día. Su gran valor consiste en que es bactericida para los gérmenes intracelulares, que juegan un papel importante en las recaídas. Puede inducir aumento del ácido úrico. La toxicidad hepática con las dosis actuales es rara.

Estreptomycin (S). Para aplicación intramuscular, se consigue en ampollas de 1 g. Es fundamental contra las poblaciones extracelulares de multiplicación rápida. Su dosis es de 15 mg/kg. Con relativa frecuencia, especialmente en enfermos de más de 50 años, genera vértigo y disminución de la agudeza auditiva.

Etambutol (E). Se presenta en tabletas de 400 mg. Su dosis es de 20 mg/kg en esquemas diarios y 40 mg/kg en esquemas bisemanales. El efecto tóxico más importante es la neuritis óptica manifestada por disminución de la agudeza visual, confusión de la visión de los colores y, en casos severos, ceguera. Esta toxicidad puede identificarse con relativa facilidad en adultos, no así en los niños, por lo cual no debe usarse en ellos.

Tioacetazona (T). En nuestro medio se consigue asociada a H en tabletas que contienen 300 mg de H y 150 mg de T. La dosis eficaz es de 2.5 mg/kg. No debe emplearse en esquemas intermitentes. Son comunes las erupciones cutáneas, las que excepcionalmente son graves (síndrome de Steven-Johnson).

Etionamida (ETA). Se presenta en tabletas de 250 mg. Su dosis es de 10 mg/kg. Tiene el inconveniente que genera frecuentemente molestias gastrointestinales severas, las cuales mejoran al reducir la dosis.

Otros fármacos. Excepcionalmente, en presencia de resistencia múltiple, puede requerirse el uso de drogas diferentes a las mencionadas, como: nuevos derivados de la rifamicina (rifabutine, rifapentine), quinolonas (ofloxacina, norfloxacina, ciprofloxacina), aminoglucósidos (amikacina, kanamicina, capreomicina), macrólidos (claritromicina, roxitromicina), cicloserina, PAS y clofazimine.

Combinaciones. El Programa Nacional de Control de Tuberculosis cuenta con diferentes combinaciones de H, R, E y Z, para niños y adultos. El propósito del uso de combinaciones es mejorar la adherencia de los pacientes al reducir el número de tabletas que deben tomar. La biodisponibilidad apropiada de los diferentes medicamentos ha sido confirmada pero es fundamental el control de calidad permanente.

Tabla 4. Dosis recomendadas de fármacos antituberculosos en mg/Kg (dosis máximas en paréntesis)

FÁRMACO	USO DIARIO	USO BISEMANAL
Isoniazida (H)	Adultos: 5 [300] Niños: 10 – 20 [300]	Adultos: 15 [900] Niños: 20 – 40 [900]
Rifampicina (R)	Adultos: 10 [600] Niños: 10 – 20 [600]	Adultos: 10 [600] Niños: 10 – 20 [600]
Pirazinamida (Z)	Adultos: 15 – 30 [2gm] Niños: 20 – 40 [2gm]	Adultos: 50 – 70 [4gm] Niños: 50 – 70 [4gm]
Etambutol (E)	Adultos: 15 – 20 Niños: 15 - 25	Adultos: 50 Niños: 50
Estreptomina (S)	Adultos: 15 [1gm] Niños: 20 – 40 [1gm]	Adultos: 25 – 30 [1.5gm] Niños: 25 – 30 [1.5gm]

Esquemas de tratamiento. Es mandatorio emplear los **esquemas normados por el Programa Nacional de Tuberculosis** puesto que son los mejores a la luz de la evidencia científica disponible, con tasas de curación excelentes (>95%), los fármacos son gratuitos para el paciente y se pueden administrar en la institución del sistema de salud que le resulte más cómodo al paciente. El básico se denomina **esquema categoría I** (nomenclatura OMS^{2,10}) y es un esquema acortado (6 meses), estrictamente supervisado^{4,9} (Figura 1) indicado para los casos nuevos sin riesgo de MDR en contraste con los **esquemas de categoría IV**, orientados al manejo de la TB MDR^{4,12}. El Programa Nacional consideró^{4,12}, con buen fundamento científico y práctico (fácil aplicabilidad de las normas), que no se justificaba tener esquemas de categoría II (retratamiento en caso de fracaso) dado que estos casos deberían enfocarse con la opción de esquemas de categoría IV, ni esquemas categoría III (manejo de localizaciones diferentes a la pulmonar) dado que podrían manejarse como categoría I con algunos ajustes de duración cuando fuera necesario.

Como cambios a resaltar de la última norma, los esquemas incluyen 4 fármacos básicos en la primera fase: H, R, E y Z, no se usa S como básico, los fármacos se administran en

combinaciones de acuerdo con el peso y la segunda fase (H y R) se administra tres veces por semana y no dos veces por semana fundamentados en la observación de menor riesgo de recaídas y resistencia, aclarando que 4 meses corresponden a 18 semanas (54 dosis). En situaciones como diabetes mellitus, silicosis e inmunosupresión, se debe prolongar la segunda fase para una duración total de 9 meses. Las dosis se pueden ajustar por peso como aparece en el cuadro.

Figura 1. Tratamiento de categoría I (Programa Nacional de Tuberculosis)⁴

En caso de disponibilidad de medicamentos en tabletas de dosis fija combinada para ambas fases (primera y segunda) el esquema de tratamiento CATEGORÍA I será el siguiente:

Peso en Kilogramos (kg)	Primera Fase	Segunda Fase
	2 meses / 48 dosis Diaria Número de tableta combinada RHZE 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	4 meses / 54 dosis (Tres veces por semana) Número de tableta combinada RH 150 mg + 150 mg
30 – 37 kg	2	2
38 – 54 kg	3	3
55 – 70 kg	4	4
71 o más	5	5

Seguimiento de la terapia. Se debe hacer con baciloscopia cada dos meses y se debe contar con baciloscopia negativa al sexto mes para declarar una curación. Se deben solicitar pruebas de susceptibilidad a fármacos antituberculosos de primera línea si la baciloscopia es positiva al segundo mes^{4,12}. Usando el esquema convencional de 6 meses se habla de **curación** cuando existe baciloscopia de esputo negativa al cuarto y al sexto mes (final). Cuando la baciloscopia es positiva al segundo mes se deben solicitar pruebas de susceptibilidad y ajustar la terapia una vez se cuente con el resultado. Si la baciloscopia es positiva al cuarto mes se deben solicitar pruebas de susceptibilidad y modificar la terapia con las sospechas de TB MDR (esquema categoría IV). Cuando la baciloscopia persiste positiva al sexto mes se trata de un **fracaso**. Se habla de **recaída** cuando un paciente que cumplió criterios de curación bacteriológica en cualquier esquema reaparece sintomático y con bacteriología positiva (recaída o reactivación). Este paciente requiere pruebas de sensibilidad pero puede iniciar un esquema convencional mientras se tienen los resultados de estas pruebas.

Multidrogorresistencia y pruebas de susceptibilidad a fármacos. La resistencia simultánea a H y R, a diferencia de la resistencia aislada o en otras combinaciones, origina tasas de fracaso altas de los esquemas de categoría I, y se ha definido como

multidrogorresistencia (MDR), para diferenciarla de la monorresistencia y la polirresistencia (resistencia a varios fármacos pero no a la combinación simultánea de H y R)^{12,13}. La MDR inicial es de 2.4 en Colombia⁵ y la adquirida varía en casos de abandono, recaída y fracaso, acercándose al 50% en casos de fracaso de retratamientos.

El tratamiento de la TB MDR se realiza con los **esquemas de categoría IV**. El Programa Nacional ofrece disponibilidad de pruebas de susceptibilidad en todos los casos en que se sospeche MDR, por lo cual finalmente todos los esquemas deberán ser **esquemas individualizados**¹². Sin embargo, como las pruebas rápidas sólo se implementarán paulatinamente y las convencionales toman de tres a cuatro meses para contar con resultados, es necesario iniciar **esquemas estandarizados** mientras se cuenta con dichos resultados¹².

En principio, todos los esquemas de categoría IV deben tener por lo menos tres fármacos, preferiblemente cuatro, a los que exista susceptibilidad, y si hay probabilidad alta de que exista multirresistencia, el esquema puede incluir hasta seis o siete medicamentos^{2,12,13}. Los esquemas deben tener una duración mínima de 18 meses, al menos 12 a partir de la negatividad del cultivo, con una primera fase definida por la presencia del medicamento inyectable de por lo menos 6 meses^{2,12,13}. El esquema base se construye con el mayor número de medicamentos del grupo 1 al que se considere que hay susceptibilidad, una quinolona, un medicamento inyectable y dos o tres medicamentos de los grupos 4 y 5^{2,12,13}. Estos esquemas serán prescritos por Grupos y Profesionales expertos en MDR¹². El seguimiento

Papel de la cirugía en tuberculosis. El tratamiento quirúrgico para tuberculosis en sí, no para sus complicaciones, es hoy en día excepcional. Prácticamente la única indicación es la presencia de tuberculosis probablemente resistente a todo manejo médico y con lesiones localizadas. En este caso la resección de la zona comprometida puede ser curativa.

Más frecuentemente se requiere de cirugía para el tratamiento de algunas complicaciones de la tuberculosis respiratoria. La hemoptisis masiva es la más común. La resección de bronquiectasis residuales persistentemente sintomáticas, de lóbulos atelectásicos (síndrome del lóbulo medio más frecuentemente), intervención de fistulas broncopleurales, neumotórax recurrentes y decorticaciones (pleurectomías) son otras indicaciones.

Situaciones especiales

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La R, talvez el fármaco más importante en la terapia de la TB, por inducción del citocromo CYP450, reduce significativamente los niveles séricos de los inhibidores de proteasas (IP) y de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), medicamentos fundamentales de la terapia antiretroviral, por lo cual no deben emplearse simultáneamente. La rifabutina, aunque tiene una acción similar a la R, es mucho menos activa para esta interacción, por lo cual puede usarse simultáneamente con algunos INNTR y muchos esquemas fundamentan el tratamiento antituberculoso en este medicamento^{7,8}.

Sin embargo, *en Colombia no disponemos de la rifabutina*, por lo cual hay que hacer algunas consideraciones sobre la terapia de la TB en infectados por VIH, basados en la

severidad de la inmunodeficiencia por el VIH (CD4 mayor o menor de 250/mm) y la severidad de la enfermedad tuberculosa (amenaza o no la vida del paciente).

- Si la inmunodeficiencia no es grave se puede iniciar un esquema convencional con R para la tuberculosis y modificar la terapia antiretroviral haciendo seguimiento de los indicadores clínicos y el recuento de CD4. Ante un deterioro de la inmunodeficiencia, se debe suspender la R, y modificar la terapia antituberculosa para iniciar los antiretrovirales más potentes. Alternativamente se podría planear desde el principio un esquema con R los dos primeros meses y luego continuar H y E por 10 meses.
- Si la inmunodeficiencia es grave, la terapia antiretroviral debe incluir las drogas más potentes y se debe excluir la R de la terapia antituberculosa, con una primera fase de dos meses de H, Z, S, E y una segunda fase de 10 meses de H y E.
- Si la tuberculosis es grave, independientemente del estado de inmunodeficiencia, debe incluirse la R, al menos durante los primeros meses de la terapia.

La quimioprevención debe hacerse solamente si se confirma la infección (prueba de tuberculina ≥ 5 mm, IGRA) y se descarta la enfermedad. Se administra H 300 mg / día por 1 año. Si la prueba es negativa se justifica un seguimiento anual, pero no está indicado dar H a pacientes con VIH sin confirmación de infección ni administrarla de manera indefinida.

Embarazo y lactancia. Está contraindicado el uso de S. Por información insuficiente no se recomienda el uso de Z. Por lo demás los esquemas pueden mantenerse igual. Se recomienda utilizar siempre piridoxina en dosis alta debido al mayor riesgo de neuropatía periférica⁸.

No hay ninguna contraindicación para la lactancia. La completa, correcta y adecuada duración del esquema antituberculoso ordenado, es la mejor forma de prevenir la transmisión del bacilo tuberculoso al bebé, el cual puede permanecer al lado de su madre, lactando, y con la madre utilizando un tapabocas de alta eficiencia mientras permanezca bacilífera. Se recomienda suministrar profilaxis con isoniazida, de acuerdo con el peso, por 3 meses y realizar una prueba de tuberculina o IGRA. Si ocurre viraje tuberculínico se debe dar tratamiento completo. Si no ocurre viraje se debe completar la quimioprevención hasta seis meses. La vacunación con BCG debe postergarse hasta pasada la quimioprevención.

La R interactúa con los anticonceptivos orales por lo cual a toda mujer con TB en tratamiento y que planifique con anticonceptivos orales se le deben ajustar las dosis de estos medicamentos.

Insuficiencia renal crónica. La H, R, Z se excretan todas por vía biliar, por lo cual pueden administrarse en dosis normales a pacientes con falla renal. Estos pacientes deben recibir piridoxina si se usan esquemas con H para prevenir la neuropatía. Los aminoglucósidos deben evitarse. .

Reacciones adversas más frecuentes. La mayoría de las reacciones adversas por drogas antituberculosas son menores y pueden ser tratadas sintomáticamente sin suspender el tratamiento.

Hepatitis. Las drogas más importantes de la terapia anti TB son hepatotóxicas. La probabilidad de hepatitis es menor al 1%, por lo cual la medición bioquímica de la función hepática al inicio y durante el seguimiento de la terapia no se necesita rutinariamente. Sin embargo, hay grupos que requieren evaluación inicial y seguimiento periódico como ancianos, alcohólicos, desnutridos severos, personas con antecedentes de enfermedad hepatobiliar o compromiso hepático por la misma tuberculosis. En presencia de hepatitis deben suspenderse H, R, Z y ETA. Una vez las transaminasas estén por debajo de dos veces el valor normal se debe iniciar la reintroducción gradual de los medicamentos, uno a uno y en dosis progresivas, con control de las transaminasas y la fosfatasa alcalina cada 48 a 72 horas. En general es posible reinstaurar el tratamiento la mayoría de las veces pero si no lo es, deben reemplazarse los fármacos hepatotóxicos por otros como E, quinolonas y aminoglucósidos.

Vértigo. Ocasionado por la S, requiere la reducción de la dosis de S a la mitad y terapia con anticinetóticos (difenhidramina), anticálcicos de acción central (flunarizina) y antihistamínicos; si no hay mejoría es necesario suspenderla y sustituirla por E.

Neuropatía periférica. Causada por H, se previene y se trata con piridoxina 50 a 200 mg/día. Las embarazadas, los diabéticos y los enfermos renales crónicos están particularmente predispuestos.

Otras reacciones. Están listadas dentro de la revisión de medicamentos en este mismo escrito(2.4).

Vacunación

La vacuna actualmente disponible es la BCG que es una cepa de *M. bovis*. Se acepta que la BCG otorga protección contra las formas graves de tuberculosis, particularmente en niños. Se recomienda, de acuerdo con el Programa Nacional de Tuberculosis, la vacunación de todos los recién nacidos y, en general, de todos los menores de 15 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **World Health Organization (WHO)** (Organización Mundial de la Salud [OMS]). **Global Tuberculosis Control 2009.** Epidemiology, Strategy, Financing. WHO Report 2009. Disponible en: www.who.int/publications/ – WHO/HTM/TB/2009.411.
2. **World Health Organization (WHO)** (Organización Mundial de la Salud [OMS]). **Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth Global Report.** The WHO / IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. www.who.int/publications/ - WHO/HTM/TB/2008.394.

3. **Torres-Duque CA, Awad CE, Varón F.** Tuberculosis y micobacterias no tuberculosas. En: Torres-Duque CA, Awad CE, Maldonado D, Chaparro C, editores. Neumología. Sexta Edición. Medellín: CIB. 2007:187-222.
4. **Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia.** Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Actualización junio de 2009.
5. **Garzón MC, Angée DY, Llerena C, Orjuela DL, Victoria JE.** Vigilancia de la resistencia del M. tuberculosis a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004 – 2005. Biomédica 2008;28:319-26.
6. **Tuberculosis Coalition for Technical Assistance.** *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*, second edition. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2009.
7. **Escalante P.** Tuberculosis. In the clinic. Ann Intern Med 2009;150:ITC6-1 - ITC6-14.
8. **American Thoracic Society (ATS) – Center for Disease Control and Prevention (CDC) – Infectious Disease Society of America (IDSA).** Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-662.
9. **Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia.** Circular 058 de 2009. Lineamientos de Lepra y tuberculosis. www.minproteccionsocial.gov.co.
10. **World Health Organization.** Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Third Edition. WHO: Geneva. 2003 (WHO/CDS/TB/2203.313 [revision 2005]).
11. **Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti, et al.** LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009; 33: 956–973.
12. **Ministerio de la Protección Social – Organización Panamericana de la Salud (OPS).** Guía para el Manejo Programático de la Tuberculosis multidrogorresistente en Colombia. 2010, en preparación. www.minproteccionsocial.gov.co.
13. **Mitnick CD, Appleton SC, Shin SS.** Epidemiology and treatment of multidrug resistant tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med 2008;29: 499-524.
14. **Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008.** Drug-Resistant Tuberculosis: A survival Guide for clinicians. Second Edition. San Francisco; 2008:1-263. Disponible en el sitio de internet del Francis J. Curry National Tuberculosis Center: www.nationaltbcenter.edu/drtb