



PERSPECTIVA NEUMOLÓGICA

Boletín trimestral de la Fundación Neumológica Colombiana

TERAPIAS BIOLÓGICAS Y TUBERCULOSIS

Un riesgo manejable

Diana Cano Rosales
Juan Pablo Rodríguez Gallego
Carlos A. Torres Duque

INTRODUCCIÓN

Se define como terapia biológica cualquier intervención terapéutica orientada a modificar (estimular, atenuar o bloquear) la respuesta inmune mediante la administración de compuestos biológicos como anticuerpos monoclonales, citoquinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento entre otros. Como el sistema inmune está involucrado en prácticamente toda condición patológica, las terapias biológicas tienen un campo muy amplio de aplicación. Su uso en la última década ha sido beneficioso en el manejo de algunas formas de cáncer, enfermedades alérgicas y, especialmente, de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoidea (AR), artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis juvenil idiopática y enfermedad inflamatoria intestinal.¹

Sin embargo, la utilización de terapias biológicas se acompaña de un aumento del riesgo de infecciones, entre ellas la tuberculosis (TB), generando importante morbilidad y mortalidad.² A pesar de que la detección de infección por *M. tuberculosis* en personas que van a recibir algunos tipos de terapias biológicas y el tratamiento de la infección latente (quimioprofilaxis) reducen significativamente el riesgo de enfermedad, la búsqueda activa de infección y la terapia de la TB latente no son una práctica extendida en nuestro medio donde la prevalencia de TB es alta. Presentamos una paciente de nuestra casuística para ilustrar esta situación.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años de edad, procedente de Bogotá, quien consultó por cuadro clínico de dos meses de evolución de debilidad, pérdida progresiva de peso, fiebre no cuantificada, escalofríos de predominio vespertino y tos seca que la postraron. Refirió como antecedente patológico una artritis reumatoidea diagnosticada en agosto de 2012, unos meses antes del inicio de su enfermedad actual, para la cual se inició tratamiento, en septiembre de 2012, con terapia biológica con certolizumab. Había recibido

seis dosis hasta el inicio de su enfermedad actual. Previo al inicio de la terapia biológica se había realizado una prueba de tuberculina con resultado de 20 mm y una radiografía de tórax que fue normal (**Figura 1**). La paciente no recibió quimioprofilaxis para TB.

En el examen físico inicial se encontró una paciente delgada, con peso de 39 kg, talla de 1,55 m, IMC de 16,2 kg/m² sin otras anomalías de importancia. Con el cuadro clínico y los antecedentes descritos se consideró como primera posibilidad el diagnóstico de tuberculosis.

La radiografía del tórax mostró infiltrado mixto y nodular bilateral de predominio en bases pulmonares (**Figura 2**). Las baciloscopias de esputo fueron negativas y la biopsia transbronquial tomada por fibrobroncoscopia mostró inflamación focal, sin granulomas ni tumor. Las coloraciones de Grocott y ZN fueron negativas. Se decidió iniciar tratamiento estandarizado para tuberculosis (rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida). La paciente presentó mejoría con desaparición de la fiebre y aumento progresivo de peso.



Figura 1. Radiografía de tórax normal antes de iniciar terapia biológica (certolizumab)

COORDINACIÓN EDITORIAL

Darío Maldonado Gómez
Carlos Arturo Torres Duque
Fabio Andrés Varón Vega

FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA COLOMBIANA

Neumología – Medicina Interna

Darío Maldonado G.
Alejandro Casas H.
Carlos A. Torres D.
Mauricio González G.
Abraham Ali M.
Fabio A. Varón V.
Nelson Páez E.
María A. Bazurto Z.
Mauricio Durán S.
Leslie Vargas R.
Federico Fernández B.
Carlos E. Aguirre F.
Rafael Conde C.
Juan Pablo Rodríguez G.

Neumología Pediátrica

Oscar Barón P.
Elida Dueñas M.
Catalina Vásquez S.
Jenny Jurado H.
María del Socorro Medina P.

Cuidado Crítico

Ángela Hernández P.

Radiología

Humberto Varón A.

Cirugía de Tórax

Luis J. Téllez R.
Camilo Osorio B.
Juan C. Garzón R.



Figura 2. Infiltrado nodular bilateral tres meses después del inicio de la terapia biológica

Seis semanas después consultó por ictericia, documentándose bilirrubinas y transaminasas elevadas (bilirrubinas total: 5,9 mg/dl, directa: 4,6 mg/dl e indirecta: 1,3 mg/dl, transaminasas: ASAT: 1018 UI/l y ALAT: 1256 UI/l). Se diagnosticó hepatitis tóxica por medicamentos anti-TB y se suspendió tratamiento. Dado que no había confirmación diagnóstica de la tuberculosis se decidió realizar TAC de tórax y biopsia pulmonar por toracoscopia. La TAC mostró adenomegalias paratraqueales e hiliares derechas, con necrosis y nódulos de 3 mm en promedio, difusos en el parénquima pulmonar y bazo (**Figuras 3, 4 y 5**) y la biopsia pulmonar mostró un pulmón con pérdida de su arquitectura normal, reacción granulomatosa constituida por granulomas de células epitelioides con células gigantes multinucleadas y necrosis caseosa central, rodeados por infiltrado inflamatorio a base de linfocitos. Las coloraciones de ZN y Grocott fueron negativas para BAAR y hongos. El diagnóstico histopatológico fue reacción granulomatosa con necrosis de caseificación tipo tuberculosis. En el examen físico de ese momento se encontró que, en relación a su examen seis semanas antes, tenía aumento de 10 kg de peso, sin otras anomalías.

Con el diagnóstico de hepatitis medicamentosa y tuberculosis que venía mejorando (aumento de 10 kg, desaparición de fiebre y ausencia de síntomas respiratorios) se reintentó el comienzo gradual del tratamiento estandarizado con recidiva de la elevación enzimática y no de bilirrubinas (patrón hepatocelular) por lo cual se diseñó un esquema de tratamiento para TB no normado con amoxicilina clavulanato, moxifloxacino, rifampicina y etambutol para recibir durante 9 meses. Las bilirrubinas se normalizaron y las transaminasas disminuyeron (ALAT: 70,3UI/l y ASAT 68,2UI/l). Mejoró completamente de su cuadro clínico de tuberculosis, cumpliendo criterios de curación al finalizar el tratamiento.

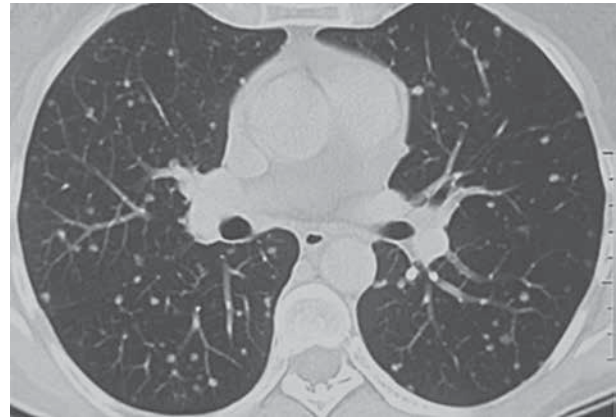


Figura 3. Nódulos bilaterales de 3 mm en promedio

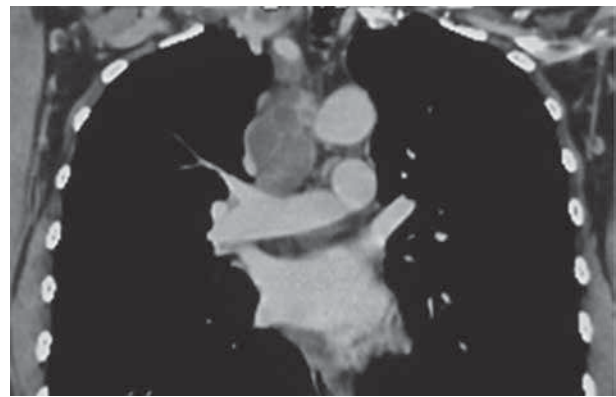


Figura 4. Adenomegalias paratraqueales derechas

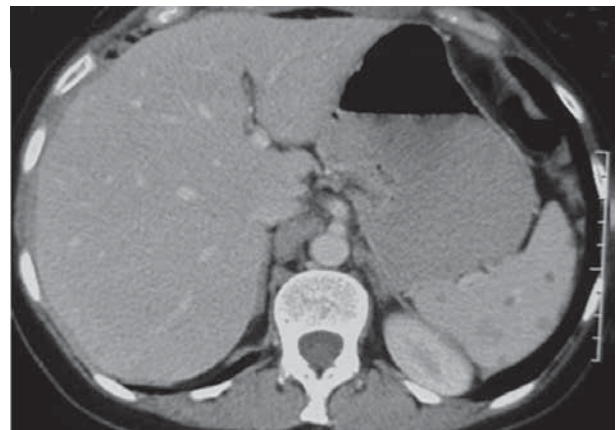


Figura 5. Lesiones nodulares esplénicas

DISCUSIÓN

El caso corresponde a una tuberculosis con diseminación linfática y hematogena relacionada con la inmunosupresión celular causada por una terapia biológica (certolizumab) en una paciente que tenía evidencia de tuberculosis latente (infección sin enfermedad activa) y que debió recibir tratamiento para TB latente

(quimioprofilaxis) como se discutirá a continuación. Es de resaltar que los nódulos fueron de un tamaño un poco mayor (3 mm) a lo habitual en TB miliar (1 a 2 mm), lo cual está descrito, especialmente en condiciones de inmunosupresión. Adicionalmente desarrolló hepatitis por medicamentos anti-TB que evolucionó bien con un tratamiento de menor toxicidad para el hígado.

Las terapias biológicas, definidas como cualquier intervención terapéutica orientada a estimular, atenuar o bloquear la respuesta inmune mediante la administración de compuestos biológicos, causan un aumento del riesgo de infecciones. La experiencia más amplia se tiene con el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF por sus siglas en inglés). El TNF es producido por varios tipos de células como macrófagos, células T, fibroblastos y queratinocitos¹ y es esencial en la respuesta inmune celular. Se libera de las células en una forma soluble (sTNF), a partir de su precursor transmembrana (tmTNF) por efecto de la enzima convertidora de TNF- α . Tanto sTNF y tmTNF son biológicamente activos y son ligandos de los receptores de TNF (TNFR) 1 y 2. La mayoría de los efectos inflamatorios del TNF son debidos a su efecto local sobre el endotelio vascular y la interacción leucocito-endotelial.³

La AR es una enfermedad crónica autoinmune, caracterizada por inflamación del tejido sinovial. Las células inflamatorias, incluyendo las células T y los macrófagos, son incorporadas en la membrana sinovial y una serie de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF y GM-CSF son producidas localmente.¹ En este escenario el TNF tiene una función relevante. Se ha demostrado que al cultivar las células de los pacientes con AR y usar anticuerpos contra el TNF, disminuye la producción citoquinas proinflamatorias; en modelos animales y en pacientes con AR, la inhibición de TNF mejora la inflamación sinovial y disminuye la progresión del daño articular.⁴

Los anti-TNF α aprobados para manejo de AR activa moderada o grave en combinación con metotrexate (salvo contraindicación) tras una respuesta inadecuada y/o intolerancia a un fármaco modificador de la enfermedad son: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab y etanercept.⁵ El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico compuesto de una región constante humana IgG1 y una variable murina; es administrado por infusión intravenosa, usualmente cada 4 a 6 semanas. El adalimumab y el golimumab son anticuerpos monoclonales humanos IgG1; son administrados por vía subcutánea, cada dos semanas para el adalimumab y mensualmente para el golimumab. El certolizumab es un fragmento Fab⁷ de anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol; su administración es también mensual por vía subcutánea. El etanercept es un receptor soluble de TNF compuesto por dos dominios extracelulares de TNFR2 humano unidos a la porción Fc de la IgG1 humana; es administrado por vía subcutánea, semanalmente.^{1,5}

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es frecuente. Este bacilo causa una inflamación granumolotosa que es generalmente autolimitada y la mayoría de las personas

infectadas nunca desarrollan la enfermedad. La infección es, en general, clínicamente inaparente y se documenta por una prueba de tuberculina positiva. Las lesiones limitadas por el sistema inmune de las personas infectadas pueden desaparecer completamente o persistir, con o sin fibrosis o calcificación (nódulo de Ghon y complejo de Ranke) y en ellas pueden permanecer bacilos vivos cuya contención inicial y a través de la vida está determinada por la competencia del sistema inmune. La producción de TNF es vital en esta respuesta inmune que incluye la eliminación de las micobacterias y el impedimento para su reactivación cuando persisten (infección latente). Esto explica el alto riesgo de desarrollar enfermedad por reactivación de las infecciones latentes después del uso de tratamientos anti-TNF.⁶

EL RIESGO DE DESARROLLAR TUBERCULOSIS ES 1,6 A 25,2 VECES MAYOR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA QUE RECIBEN ANTI-TNF.

La mayoría de los casos de TB activa en pacientes tratados con anti-TNF son debidos a reactivación de una TB latente. Usualmente, la TB ocurre al inicio del tratamiento con anti-TNF, tiene una evolución progresiva y se acompaña de una frecuencia alta de TB extrapulmonar.⁷ El riesgo de TB relacionada con diferentes anti-TNF ha sido objeto de varios informes de difícil interpretación debido a la variedad de razas, prevalencias de TB en las poblaciones y los diferentes métodos de recolección de información.¹ El riesgo de TB pacientes con AR tratada con anti-TNF, en relación con la población en general, se ha estimado en Estados Unidos por encima de seis veces (1,6–34,4)⁸ y en España se ha descrito un riesgo relativo (RR) de 3,7 (2,36–5,92).⁹ En general, el RR para desarrollar TB es de 1,6 a 25,2 veces mayor en pacientes con AR que reciben anti-TNF. En relación con su mecanismo de acción los anticuerpos parecen generar mayor riesgo de reactivación de tuberculosis que los receptores solubles.^{1,10}

En Colombia, Machado y cols. publicaron los patrones de prescripción de inhibidores del TNF en una población de personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, a través de un estudio descriptivo observacional, de 316 pacientes, entre enero de 2008 y junio de 2009. El orden de prescripción de los medicamentos fue: adalimumab, infliximab y etanercept y se registró una frecuencia de tres casos (0,9%) de tuberculosis. Los autores consideran que esta cifra baja puede reflejar una mejor selección de pacientes y un adecuado tamizaje y manejo de tuberculosis latente,¹¹ la cual puede detectarse a través de una prueba cutánea positiva (PPD) o a través de una prueba de liberación de interferón gamma (IGRA).¹²

Dado el riesgo descrito, las guías de práctica recientes para manejo de AR con terapia biológica establecen que a todos los pacientes que vayan a iniciar este tratamiento se les debe descartar la ocurrencia de TB activa o de TB latente, así como evaluar un contacto reciente con enfermos de TB. Esta evaluación incluye una historia clínica detallada y un examen físico completo buscando síntomas o signos sugestivos de enfermedad o antecedente de diagnóstico de TB o contacto reciente con enfermos y una radiografía de tórax en búsqueda de signos de tuberculosis activa o antigua. Descartada enfermedad activa, la evaluación se enfoca a documentar si existe infección sin enfermedad (TB latente) para lo cual se debe realizar una prueba de tuberculina por monopunción intradérmica (técnica de Mantoux), también llamada PPD por su sigla en inglés (*purified protein derivative*), que debe repetirse una a dos semanas después si el resultado es menor de 5mm.^{4,5}

En pacientes bajo condición de inmunosupresión, lo cual incluye AR activa con o sin tratamiento, la PPD se considera positiva si el diámetro de la induración es igual o mayor de 5 mm a las 72 horas, independientemente de la historia de vacunación con BCG. Ante una PPD positiva, descartada TB activa, los pacientes con AR a quienes se va a administrar una terapia biológica deben recibir manejo para TB latente (quimioprofilaxis).¹² Esto aplica a otras condiciones en las cuales los pacientes recibirán este tipo de terapias. Si existe duda de la confiabilidad de la PPD y se cuenta con ellas, se puede realizar una prueba de IGRA (liberación de interferón gamma). Las pruebas de IGRA no reemplazan la PPD que sigue siendo la prueba inicial.

Descartada confiablemente TB activa, se debe iniciar quimioprofilaxis para TB antes del inicio de terapias biológicas en las siguientes circunstancias: a) PPD positivo (≥ 5 mm); b) contacto reciente con una persona con tuberculosis; c) lesiones sugestivas de TB residual en la radiografía de tórax. En personas con antecedente de TB que no recibieron tratamiento completo o ante cualquier duda de actividad es recomendable administrar un tratamiento para enfermedad activa (tratamiento estandarizado supervisado). Para quimioprofilaxis el medicamento de elección es isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg diarios) por 9 meses. Si el paciente no tolera la isoniazida puede recibir manejo con rifampicina (dosis de 10 mg/kg/día, máximo 600 mg diarios) durante 6 meses.⁵

La paciente que presentamos desarrolló una tuberculosis miliar que se debe a diseminación hematogena. La expresión más característica es una radiografía de tórax con infiltrado nodular difuso, con nódulos de 1 a 2 mm (micronodular).¹³ Un 10% de los casos se pueden presentar con nódulos mayores de 3 mm como en nuestro caso.¹⁴ Los órganos más frecuentemente comprometidos aparte del pulmón son los ganglios linfáticos, hígado, médula ósea, bazo y sistema nervioso central. En el

caso que presentamos hubo compromiso pulmonar, ganglionar, esplénico y, muy probablemente, hepático. El hecho de tener una TB miliar no significa una variación en el tratamiento. La respuesta es buena con el tratamiento convencional aunque el riesgo de hepatotoxicidad es mayor debido al compromiso frecuente del hígado por la diseminación hematogena como sucedió en nuestra paciente para quien fue necesario diseñar un esquema de menor toxicidad hepática con el que evolucionó apropiadamente.

Los medicamentos del esquema de tratamiento estandarizado para TB relacionados con toxicidad hepática son la rifampicina, isoniazida y pirazinamida. Estas dos últimas causan más frecuentemente daño hepatocelular y menor colestasis mientras que la rifampicina puede causar con frecuencia ictericia colestásica. La pirazinamida es la más hepatotóxica de los tres medicamentos. La mayoría de los casos de hepatitis inducida por medicamentos ocurren dentro de los dos meses iniciales a la terapia.¹⁵ Los pacientes que reciben tratamiento para TB deben tener seguimiento clínico y de los niveles de transaminasas. Se debe suspender el tratamiento en presencia de síntomas o signos de hepatitis con elevación de las transaminasas en cualquier nivel o en asintomáticos con elevación de 5 veces o más de la ALAT o 3 veces o más de la ASAT.¹⁶

En general es posible reinstalar de manera gradual el tratamiento con los mismos medicamentos pero en algunos casos, como fue el que presentamos, se requiere modificar la terapia y usar medicamentos sin o menor toxicidad hepática. En esta situación deben mantenerse las premisas de usar un mínimo de tres, idealmente cuatro o más, medicamentos a los que se conozca o se considere que hay susceptibilidad.

CONCLUSIONES

Se presentó una paciente con TB, con diseminación linfática y hematogena, relacionada con inmunosupresión celular causada por una terapia biológica (certolizumab) y evidencia de TB latente (infección sin enfermedad activa) y que debió recibir tratamiento para esta TB latente (quimioprofilaxis).

Se recomienda evaluar la presencia de TB, activa o latente, antes de comenzar el tratamiento con terapias biológicas, particularmente con antagonistas del TNF. La evaluación incluye historia clínica, antecedente o contacto con la enfermedad, examen físico, radiografía de tórax y prueba de tuberculina, que se repite 7 a 10 días después si es negativa con lo cual se reducen los falsos negativos que ocurren en pacientes graves o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una TB latente se debe prescribir tratamiento (quimioprofilaxis) con isoniazida.



BIBLIOGRAFÍA

1. Salgado E, Gómez-Reino JJ. The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev. Clin. Immunol.* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Feb 20];7(3):329–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595599>
2. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr. Dir. Autoimmun.* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Mar 9];11:180–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173395>
3. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2008 Feb [cited 2014 Jan 20];117(2):244–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155297>
4. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann. Rheum. Dis.* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Mar 9];69(6):976–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447957>
5. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatol. Clin.* [Internet]. [cited 2014 Feb 20];7(5):284–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21925444>
6. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin. Exp. Immunol.* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2014 Feb 1];161(1):1–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2940142&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Jan 23];36(5):1185–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530046>
8. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2004 Feb [cited 2014 Mar 8];50(2):372–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14872478>
9. Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* [Internet]. 2003 Jul [cited 2014 Mar 10];30(7):1436–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12858438>
10. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2006 Aug [cited 2014 Feb 3];54(8):2368–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868999>
11. Machado J, Moncada JC, Pineda R. [Profile of use of anti tumor necrosis factor in Colombian patients]. *Biomedica* [Internet]. 2011 Jun [cited 2014 Mar 10];31(2):250–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159542>
12. Bozarth AL, Salkind AR. Tuberculosis What Every Hospitalist Should Know. 2014;3:50–70.
13. Ray S, Talukdar A, Kundu S, Khanra D, Sonthalia N. Diagnosis and management of miliary tuberculosis: current state and future perspectives. *Ther. Clin. Risk Manag.* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Mar 10];9:9–26. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3544391&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest* [Internet]. 1996 Aug [cited 2014 Mar 10];110(2):339–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8697830>
15. Leung CC, Daley CL, Rieder HL, Yew WW. Chapter 13 Management of adverse drug events in TB therapy. *Eur Respir Monogr.* 2012;58:230–41.
16. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [Internet]. 2006 Oct 15 [cited 2014 Feb 20];174(8):935–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021358>
17. Social M de protección. Guía para el manejo programático del paciente con tuberculosis farmacorresistente. 2010;

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la mejor estrategia de evaluación del paciente con sospecha de TB latente?
 - a. Radiografía de tórax
 - b. Prueba de tuberculina
 - c. Radiografía de tórax, prueba de tuberculina y baciloscopia seriada
 - d. Radiografía de tórax, prueba de tuberculina, historia clínica que incluya el antecedente de contacto con la enfermedad y examen físico
2. Si se decide repetir la prueba de tuberculina sospechando un falso negativo, ¿cuánto tiempo después es recomendable realizarla?
 - a. 10 a 20 días
 - b. 30 a 45 días
 - c. 3 a 5 días
 - d. 7 a 10 días
3. Antes del iniciar terapia biológica y descartada TB activa, ¿en cuál circunstancia no se debe considerar quimioprofilaxis?
 - a. Contacto reciente con una persona con tuberculosis
 - b. PPD positivo $\geq 5\text{mm}$
 - c. Sintomático respiratorio
 - d. Lesiones de aspecto residual en la radiografía de tórax
4. ¿Cuál de los siguientes medicamentos tiene mayor probabilidad de causar daño hepatocelular?
 - a. Pirazinamida
 - b. Rifampicina
 - c. Isoniazida
 - d. Estreptomina
 - e. Levofloxacina
5. ¿Cuáles de los siguientes medicamentos no son útiles para conformar un esquema de tratamiento para TB?
 - a. Moxifloxacino
 - b. Amoxicilina / clavulanato
 - c. Etionamida y cicloserina
 - d. Ciclosporina y tigeciclina

Material para uso exclusivo del cuerpo médico



AstraZeneca Colombia S.A.

Mayor información Departamento Médico de **AstraZeneca Colombia S.A.**

AstraZeneca Colombia S.A. Carrera 7 No 71-21 torre A, piso 19.

Teléfono (571) 325 72 00 Fax: 325 71 87

Bogotá, D.C. Colombia.



SERVICIOS

Consulta externa de Neumología
Adultos y Pediátrica

Programas especiales
• Programa de asma:
ASMAIRE INFANTIL Y DE
ADULTOS
• Programa de EPOC:
AIREPOC

Pruebas de Función Pulmonar

Centro de Estudio del Sueño

Terapia y Cuidado Respiratorio

Unidad de Rehabilitación Pulmonar

Servicio de Procedimientos

Programa de Enfermedad
Respiratoria Ocupacional

Urgencias y Hospitalización
en convenio con la Fundación
Cardioinfantil

Unidad de Cuidados Intensivos
en convenio con la Fundación
Cardioinfantil

Centro de Investigación en Salud
y Enfermedad Respiratoria

Programa de Trasplante Pulmonar

FUNDACIÓN NEUMOLÓGICA
COLOMBIANA

Fundación Cardioinfantil –
Instituto de Cardiología

Carrera 13 B N° 161-85

Teléfonos:

Citas: 7428888

Conmutador: 7428900

Departamento de Educación
y Docencia

7428900 – Ext. 3120

Bogotá, D.C.

Código: 652237