

MINISTERIO DE SALUD



Ministerio
de SALUD

GUÍA NACIONAL

PARA EL MANEJO DE LA

TUBERCULOSIS

EN SITUACIONES ESPECIALES

Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y enfermedades prevalentes

Facultad de Medicina - UdelaR

**Cátedra de Enfermedades Infecciosas,
Facultad de Medicina, UdelaR.**

**Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, UdelaR.
Diplomatura de Profundización en Infectología Pediátrica.**



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

- URUGUAY 2017 -



Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales

| Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y enfermedades prevalentes

| Facultad de Medicina - UdelaR

| Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UdelaR.

| Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, UdelaR.

| Diplomatura de Profundización en Infectología Pediátrica.

COMISIÓN HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES (CHLA-EP)

Autoridades

PRESIDENTE NATO

Ministro de Salud Dr. Jorge Basso

Representantes del Ministerio de Salud

Presidenta

Prof. Dra. Catalina Pérez

Vicepresidenta

Dra. Adriana Varela

Vocal

Dra. Amparo Paulós

Representante de la División de Epidemiología del Ministerio de Salud

Dr. Miguel Alegretti

Representante del Ministerio de Desarrollo Social

Psic. Estrella Domínguez

Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República

Dr. Fernando Tomasina

Delegada

Prof. Dra. Gabriela Algorta

Cátedra de Neumo-Tisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República

Prof. Dr. Pablo Curbelo

Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República

Prof. Dr. Julio Medina

Representante de los Trabajadores

Sr. Rodrigo Greno

COORDINADORES TÉCNICOS

Dr. Julio Medina

- » Profesor, Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. UdeLaR

Dra. Mariela Contrera

- » Neumóloga.
- » Sub-Directora del Programa de Tuberculosis. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).

AUTORES

Dr. Henry Albornoz

- » Prof. Adjunto Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdeLaR.

Dra. Gabriela Amaya

- » Médico Pediatra. Asistente de Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina - UdeLaR .
- » Pediatra de la CHLA-EP.
- » Asesor Área Programática de Salud de la Niñez, DIGESA- Ministerio de Salud Pública.

Dra. Federica Badía

- » Médico Pediatra. Prof. Adj. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina - UdeLaR.

Dra. María Buroni

- » Especialista en Enfermedades Infecciosas
- » Especialista en Medicina Intensiva. Ex Prof Adj de la Cátedra de Medicina Intensiva. Coordinadora Unidad de Medicina Intensiva (UMI) HOSPITAL ESPAÑOL “Dr. Juan José Crottogini”

Dra. Susana Cabrera

- » Prof. Agregada Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdeLaR.
- » Responsable del Área Programática ITS-VIH/Sida. DIGESA. Ministerio de Salud Pública. Uruguay.

Dra. Mariela Contrera

- » Neumóloga.
- » Sub-Directora del Programa de Tuberculosis. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).

Dra. Victoria Frantchez

- » Especialista en Medicina Interna.
- » Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdelaR.

Dra. Ana Inés Gruss

- » Prof. Adj. Cátedra de Neumología, UdelaR.
- » Médica Supervisora de la CHLA-EP.

Dra. Mariana Guirado

- » Especialista en Medicina Interna.
- » Prof. Adjunta de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdelaR.

Dr. Daniel Leal

- » Ex Asistente de la Càtedra de Hematología. Facultad de Medicina - UdelaR.

Dra. Daniela Paciel

- » Prof. Adjunta Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdelaR.

Dra. María Catalina Pérez

- » Médico Pediatra. Prof. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina - UdelaR.
- » Coordinadora de la Diplomatura de Infectología Pediátrica
- » Presidente de la CHLA-EP

Dra. Jimena Prieto

- » Especialista en Medicina Interna y en Enfermedades Infecciosas
- » Infectóloga del Programa de Trasplante Hepático

Dra. Mónica Pujadas

- » Médico Pediatra. Prof Agda. Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina - UdelaR.
- » Diplomatura de Infectología Pediátrica
- » Ex Prof. Adj. del Departamento de Medicina Preventiva y Social. Facultad de Medicina - UdelaR.

Dra. Graciela Pérez Sartori

- » Prof. Adjunta Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdelaR.

Dra. Gabriela Sisto

- » Médico Pediatra. Supervisora Pediatra de la CHLA-EP.

Dra. Mariana Stevenazzi

- » Prof. Agregada de la Cátedra de Hematología. Facultad de Medicina - UdelaR.

Prefacio

La Tuberculosis es un grave problema de salud pública en la región de las Américas, en donde se estiman aproximadamente 270 000 casos y 23 000 muertos cada año por esta enfermedad. Se ven afectadas preponderantemente las poblaciones más vulnerables, entre las que se cuentan las personas con bajos recursos económicos, las minorías étnicas, los migrantes y algunos individuos con otras condiciones de salud como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), (*Control de la Tuberculosis en Grandes Ciudades de Latinoamérica y el Caribe Lecciones aprendidas Organización Panamericana de la Salud, 2017*).

Uruguay no es ajeno a esta realidad, observándose un aumento sostenido de la Tuberculosis en los últimos 10 años, con una significativa letalidad producto de la presentación de formas evolucionadas y de la co-infección VIH. Estos hechos, además de constituir un problema de salud pública, enfrentan a los médicos en la práctica clínica diaria a desafíos en el diagnóstico y conductas terapéuticas.

La Guía Nacional para manejo de Tuberculosis, Uruguay, año 2016 tuvo como principales objetivos actualizar los conceptos generales de la Tuberculosis en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y prevención, siendo sus principales destinatarios los médicos y personal de salud en general.

La Guía Nacional para manejo de Tuberculosis en situaciones especiales, Uruguay, año 2017 es la traducción del interés de los médicos especialistas de nuestro país de actualizar aspectos de esta enfermedad relacionados a la presentación clínica en grupos específicos de pacientes.

La información que se vierte está sostenida en la evidencia científica y la experiencia acumulada por los profesionales infectólogos, neumólogos, médicos internistas, pediatras, intensivistas y hematólogos. La CHLA-EP, como institución responsable de conducir el Programa Nacional de Tuberculosis ha liderado el proceso de elaboración.

La temática abordada es amplia e incluye en primer lugar un capítulo introductorio sobre diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente. En segundo lugar, se expone la Tuberculosis en la edad pediátrica con énfasis en los desafíos del diagnóstico en el niño así como una actualización del tratamiento y el control de contactos en este grupo etario.

En tercer lugar, se desarrolla en forma exhaustiva la Tuberculosis en situaciones especiales: inmunosuprimidos VIH y no VIH, embarazo, enfermedad renal crónica, hepatopatopatías crónicas y en el paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Por último, se aborda un tema relevante para el personal de salud como es la prevención y control de la transmisión de Tuberculosis en centros asistenciales.

En suma, deseamos dar continuidad a las Guías del 2016, considerando que los lectores encontrarán respuesta a las preguntas que más frecuentemente se realizan en las situaciones que involucran las temáticas señaladas.

Prof. Dr. Julio Medina

- » Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina, UdelaR
- » Integrante de la CHLA-EP

Dra. Mariela Contrera

- » Neumóloga.
- » Sub-Directora del Programa de Tuberculosis. Comisión Honoraria para la Lucha Anti-tuberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).

Prólogos

Este es el libro que continúa y amplía la valiosa información contenida en las Guías 2016. Fue escrito mientras la CHLA EP, adhiriéndose al objetivo de la OMS de “acabar con la epidemia de tuberculosis” está implementando la etapa de descentralización de la atención de la tuberculosis del proyecto redactado en conjunto con autoridades del Ministerio de Salud. Estas acciones fueron impulsadas y apoyadas por el Sr Ministro de Salud Dr. Jorge Basso, el Sr. Viceministro Dr. Jorge Quián y otros incansables colaboradores. Por otra parte, al igual que en anterior ocasión prestó invaluable ayuda en esta actividades la representación de la OPS en Uruguay Representante de la OPS en Uruguay Dr. Giovanni Escalante y Dr. Roberto Salvatella, Consultor de la Representación en Uruguay, que donara en esta oportunidad un equipo para el diagnóstico rápido de la tuberculosis (GenXpert). Este fue instalado fuera del laboratorio de la Comisión, integrándose al proceso de descentralización. Tal como lo recomienda la OMS se espera con ello mejorar los tiempos del diagnóstico e inicio del tratamiento de muchas más personas que puedan padecer tuberculosis, disminuyendo la morbilidad grave y la mortalidad de nuestra población.

Es por ello que reiteramos el apoyo del Ministerio de Salud del Uruguay y de la representación de OPS en la concreción de éste libro, ya reflejado en prólogos a la edición de la Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis, 2016.

Prof. Dra. Alicia Montano

» Coordinadora general de la CHLA -EP

Al igual que referíamos en el prólogo a la anterior publicación de la Comisión Honoraria para la Lucha antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, “Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis”, Uruguay 2016, esta nueva publicación responde a la aún importante magnitud que tiene la enfermedad tuberculosa en la salud pública a nivel mundial y en nuestro país.

La tuberculosis como enfermedad re emergente es una infección prácticamente olvidada por la población, el sistema sanitario en general y demás entidades públicas y privadas, las que resultan sustantivas para lograr, a través de un trabajo inter institucional, lograr controlar esta infección. Es largamente conocida la influencia de la pobreza, el hacinamiento, el entorno educativo y socioeconómico, y la existencia de comorbilidades en la facilitación de esta infección. Hay suficiente evidencia científica en esas asociaciones que inciden en la prevalencia de la enfermedad.

Clínicos, laboratoristas, epidemiólogos, salubristas, investigadores, personal de enfermería, trabajadores sociales, de salud mental, economistas y juristas están llamados a participar en acciones concretas para lograr resultados satisfactorios en un abordaje integral de la enfermedad.

Por otra parte es imperioso, para continuar con el proceso que ha iniciado el MSP, referido al involucramiento de todo el sistema sanitario en brindar una atención de calidad a esta infección, que todos los niveles de atención de salud, con énfasis en el primer nivel, cuenten con protocolos de actuación para el diagnóstico y tratamiento. Ellos fueron muy bien presentados en la anterior publicación.

Este nuevo libro acerca, con excelente calidad técnica y en formato que estará accesible en edición papel y electrónica, información actualizada sobre situaciones concretas de la práctica clínica cotidiana en la atención de estos pacientes. Estas recomendaciones no son fáciles de encontrar publicadas al momento de buscar respuestas basadas en las mejores evidencias y que respeten el estado del desarrollo científico actual.

Esta nueva publicación redactada, como es tradicional en la Comisión por especialistas, tenemos la esperanza de que constituya una nueva instancia de capacitación para los equipos de salud, a efectos de promover su involucramiento en cada rincón del país. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, incidirá en la morbilidad y de la mortalidad vinculada a la enfermedad tuberculosa. El MSP se ha comprometido, junto a todas las entidades internacionales de los países que realizan la vigilancia sanitaria y recomendaciones, a disminuir la prevalencia y la incidencia de la enfermedad, por lo que este material hay que verlo en esas perspectivas sanitarias.

Agradecemos el esfuerzo de todos quienes participaron en la redacción de esta nueva publicación, con el firme compromiso de brindar nuestro apoyo dentro del desafío que tenemos en el marco de las Políticas de Salud Pública en nuestro País.

Dr. Jorge Basso Garrido

» Ministro de Salud, Montevideo, Uruguay.

Uruguay, es en la Región de las Américas, uno de los países que ha logrado una baja prevalencia de tuberculosis.

Sin embargo, múltiples determinantes que ya son abordados en prevención y control por el país están generando nuevos desafíos como la descentralización del Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Mediante esta acertada decisión del Ministerio de Salud Pública se está logrando que los pacientes reciban una mejor y más adecuada atención en todos los niveles del Sistema Nacional Integrado de Salud

Acompañar desde la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) con cooperación técnica a la Comisión Nacional Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLAEP) ha sido siempre una tarea grata y efectiva, que ha redundado en beneficios para los pacientes, sus familias, su comunidad y la población toda.

Compartimos la decisión de los Estados miembro de apostar por la salud universal. Es decir que haya pleno acceso a la salud y la cobertura total para todos y todas sin ningún tipo de exclusión.

La Guía que hoy se publica y disemina, constituye un nuevo aporte, que los expertos uruguayos en el tema suman para la capacitación y actualización del personal de salud. Siendo el mismo, el encargado de efectivizar los logros que protejan lo alcanzado, ejecuten lo hoy necesario y proyecten hacia el futuro las acciones necesarias.

Dr. Giovanni Escalante

» Representante de la OPS/OMS en Uruguay

La Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes responde con responsabilidad al llamado de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de Salud (OPS) a ser “líderes por un mundo sin tuberculosis”. Tarea difícil pero posible si somos capaces de contribuir a la capacitación del personal de salud para utilizar las herramientas de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis (TB) disponibles actualmente.

El equipo del Programa Nacional de Tuberculosis, el Laboratorio Nacional de Referencia para Mycobacterias y el Laboratorio Calmette con los invaluable aportes de docentes de la Facultad de Medicina de la UdelaR, muchos de ellos integrantes de la Comisión publicaron la Guía Nacional para manejo de Tuberculosis, Uruguay, año 2016 que se completa ahora con esta Guía Nacional para Manejo de Tuberculosis en Situaciones Especiales, Uruguay, año 2017.

La lectura de estas guías es imprescindible para captar todas las personas con infección tuberculosa latente (ITBL) y diagnosticar y tratar a los pacientes con enfermedad tuberculosa.

En los capítulos de la guía del año 2017 encontrarán importantes recomendaciones que permitirán al personal de salud mejorar la detección de tuberculosis en población con alto riesgo de padecerla. Estos grupos de pacientes están en aumento constante. Hoy día entre los más frecuentes están las embarazadas, los recién nacidos, niños y adultos en contacto con personas con TB pulmonar, personas infectadas por VIH, personas con inmunodeficiencias primarias, diabéticos, pacientes candidatos o con trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea, personas que recibirán o reciben anti-TNFalfa, tratamiento con glucocorticoides sistémicos u otras drogas inmunosupresoras. A la lista se agregan pacientes con enfermedad renal crónica o en hemodiálisis crónica, con enfermedades hemato-oncológicas, o afecciones hepáticas y pulmonares crónicas. Cada grupo tiene particularidades en relación a la utilización de las pruebas de tamizaje para detectar ITBL, la sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas en las diferentes muestras, planes anti-bióticos, las presentaciones clínicas que muchas veces son atípicas y lo que es más importante pueden ser rápidamente evolutivas y potencialmente pueden determinar la muerte si no son tratadas oportunamente. Estas guías permitirán profundizar el conocimiento para detectar en este grupo de personas aquellas con ITBL paso esencial para prevenir estas formas de TB grave.

Especial atención merece la lectura de capítulos novedosos y muy importantes por el momento epidemiológico de la TB en Uruguay como son el diagnóstico y tratamiento de la TB resistente a drogas, tratamiento en el paciente crítico y la prevención y control de la transmisión de TB en centros asistenciales y en el personal sanitario.

Estoy convencida que es una obligación de Uruguay difundir estas Guías 2017 a otros países de la región, sin duda serán un material para que el personal de salud actualice sus conocimientos en TB y serán útiles para sensibilizar a los pacientes, las familias y su entorno sobre la potencial gravedad de la TB.

Agradezco a todas las instituciones que trabajan en conjunto con la CHLA EP y en especial al representante de la OPS en Uruguay Dr. Giovanni Escalante y Dr. Roberto Salvatella, Consultor de la Representación en Uruguay por el enorme compromiso que tienen en trabajar sin pausa en el control de la TB.

María Catalina Pérez

- » Profesora Clínica Pediátrica
- » Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, UdelaR
- » Presidenta Comisión Honoraria para la Lucha Anti Tuberculosis y Enfermedades Prevalentes

GUÍA NACIONAL PARA EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES, URUGUAY, AÑO 2017.

Índice

Prefacio.....	9
Prólogo.....	11
Capítulo 1. Diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente. Dra. Ana Inés Gruss, Dra. Mariela Contrera.....	19
Capítulo 2. Tuberculosis en la edad pediátrica. Dra. Gabriela Amaya, Dra. Federica Badía, Dra. Mónica Pujadas, Dra. Gabriela Sisto, Dra. María Catalina Pérez.....	33
Capítulo 3. Tuberculosis y VIH. Dra. Susana Cabrera.....	63
Capítulo 4. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos no VIH: Enfermedad autoinmune, reumatológica e inflamatoria intestinal. Dra. Graciela Pérez Sartori.....	81
Capítulo 5. Tuberculosis en pacientes hematooncológicos. Dra. Graciela Pérez Sartori, Dr. Daniel Leal, Dra. Mariana Stevenazzi.....	91
Capítulo 6. Tuberculosis en receptores de trasplante de órganos sólidos. Dra. Jimena Prieto.....	99
Capítulo 7. Tratamiento de la tuberculosis en el paciente crítico. Dra. María Buroni.....	107

Capítulo 8.

Tuberculosis en pacientes con enfermedad renal crónica.

Dras. Victoria Frantchez y Mariana Guirado..... **115**

Capítulo 9.

Tuberculosis en pacientes con enfermedades hepáticas.

Dras. Mariana Guirado y Victoria Frantchez..... **127**

Capítulo 10.

Tuberculosis y embarazo.

Dras. Victoria Frantchez y Mariana Guirado..... **137**

Capítulo 11.

Tuberculosis con resistencia a drogas: diagnóstico y tratamiento.

Dra. Mariela Contrera..... **147**

Capítulo 12.

Prevención y control de la transmisión de tuberculosis
en centros asistenciales y en el personal sanitario.

Dra. Daniela Paciel y Dr. Henry Albornoz..... **159**

Capítulo 1

Diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente.

Dra. Ana Inés Gruss, Dra. Mariela Contrera

La exposición a *Mycobacterium tuberculosis* causa la enfermedad tuberculosa en el 5-10% de la población expuesta, quedando inhibida la multiplicación del bacilo en cerca de un 90-95% restante gracias a la respuesta inmune. En estos casos, el bacilo permanece en una condición que no le permite replicarse, generándose así la llamada infección tuberculosa latente (ITBL). Los bacilos en estas condiciones pueden quedar quiescentes a lo largo de toda la vida del individuo, pero en un 5 - 10% pueden recuperar su capacidad de replicación y producir una tuberculosis (TB). EL tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITBL) reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad en 60 a 90%⁽¹⁾.

DIAGNÓSTICO DE ITBL

El objetivo del diagnóstico de la ITBL es identificar individuos que se encuentran en riesgo aumentado de desarrollar TB debido a infección reciente o progresión a la enfermedad en caso de estar infectados, por ejemplo cuando asocian condiciones que comprometen su inmunidad. Solo aquellos individuos que se beneficiarían del tratamiento deben ser testeados, por lo cual la decisión de realizar el test presupone el tratamiento si el resultado es positivo. En la tabla 1 se describen los grupos de riesgo que deben ser sistemáticamente estudiados para ITBL y que se benefician del tratamiento ⁽²⁻¹¹⁾.

Tabla 1. Principales grupos de riesgo de ITBL.

Contactos (adultos y niños) de personas con TB pulmonar (bacilífera y/o presencia de lesiones radiológicas compatibles)
Personas infectadas por VIH
Personas en lista de espera para trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea
Personas que van a recibir anti -TNFalfa
Personas en tratamiento con glucocorticoides sistémicos (Prednisona 15 mg/día \geq 1 mes) u otras drogas inmunosupresoras (Azatioprina, Metrotexate, etc)
Pacientes en hemodiálisis crónica
Personas con lesiones fibro-apicales sugestivas de una TB previa
Silicosis
Enfermedades Hemato-oncológicas
Personas con conversión reciente de PPD ¹

¹ Definición de conversor o viraje tuberculínico: persona en la cual el PPD era \leq 10 mm y en un máximo de dos años incrementa su diámetro siendo \geq 10mm; debe descartarse una TB antes de considerarse conversión.

En nuestro país, no recomendamos en forma sistemática el estudio y tratamiento de la ITBL en: Personas Privadas de Libertad (PPL), inmigrantes procedentes de países con alta carga de TB, personas consumidoras de drogas ilícitas y personas en situación de calle. De igual forma, tampoco se realizará en diabéticos, alcohólicos, y personas con bajo peso⁽²⁾.

En el personal sanitario se propone el estudio de la ITBL siguiendo un protocolo que se desarrolla en el capítulo de “Prevención y control de la transmisión de tuberculosis en centros asistenciales y en el personal sanitario”.

TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ITBL.

Prueba de Mantoux o Prueba Tuberculínica (PPD)

Identifica individuos con sensibilización previa a antígenos de diferentes micobacterias. La técnica consiste en la inyección intradérmica en cara anterior de antebrazo de un derivado proteico purificado (PPD) obtenido del sobrenadante estéril de cultivos filtrados de *M.tuberculosis*. De esta forma, se estimula una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T CD4+memoria. En los sujetos expuestos pre-

viamente se obtiene una induración cuyo diámetro se debe medir en 48 a 72 horas y se expresa en milímetros.

Interpretación de los resultados:

El resultado del PPD se interpretará como positivo o negativo de acuerdo a determinados puntos de corte que se definen según el riesgo de infección reciente o de progresión a enfermedad activa⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Por ejemplo, para el grupo personas con alto riesgo de desarrollar Tuberculosis (TB) debido a infección reciente (ej: contactos de enfermo bacilífero) o inmunosupresión se toma ≥ 5 mm. En caso de personas con probabilidad aumentada de desarrollar TB, se toma ≥ 10 mm y para la personas con bajo riesgo el punto de corte se eleva a ≥ 15 mm (ver tabla 2).

Tabla 2. Puntos de corte de PPD para definir resultado positivo

PPD reacción en mm	Situaciones en las cuales el resultado debe interpretarse como positivo
≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> -Infección por VIH -Contactos cercanos de un caso de TB pulmonar bacilífera y/o lesiones compatibles. -RxTx con cambios fibróticos consistentes con TB pasada -Silicosis -Tratamientos con drogas inmunosupresoras: anti-TNF, tratamiento con Glucocorticoides (≥ 15 mg más de 1 mes), azatioprina, metotrexate, etc -Pacientes en lista de espera para trasplante de órgano sólido o médula ósea.
≥ 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> -Personas con condiciones clínicas que aumentan el riesgo de reactivación: pacientes en hemodiálisis, Diabetes Mellitus, desnutrición severa; Linfoma y Leucemia -Usuarios de drogas intravenosas (UDIV). -Residentes y empleados de instituciones cerradas como cárceles, asilos de ancianos, albergues, etc -Trabajadores del área de la salud y laboratorios de micobacteriología. -Migrantes de países con alta prevalencia de TB -personas en situación de calle.
≥ 15 mm	<ul style="list-style-type: none"> -Individuos adultos sanos

Hay 2 causas importantes de resultado falso positivo: infección por mycobacterias no tuberculosas y la vacunación con el bacilo de Calmette y Guerin (BCG). Sin embargo, en individuos con alta probabilidad de ITBL reciente o alto riesgo de desarrollar la enfermedad en caso de estar infectados, estas potenciales causas de falsos positivos no deben influir en la decisión de administrar tratamiento para ITBL.

En particular, con respecto al efecto de la BCG en el resultado del PPD se estima que la vacunación podría tener influencias sobre su valor por un período de tiempo de 10 a 15 años luego de administrada, por lo tanto en el cribado de adultos no influiría⁽¹⁷⁾.

La positividad del PPD causada por la BCG puede distinguirse de una ITBL utilizando IGRAs como test como luego se analizara.

Si el PPD es positivo y se encuentra documentado no debe repetirse debido a que su valor no se modificará (excepto en situaciones de inmunosupresión severa). Si el paciente se encuentra incluido en los grupos de la Tabla 1, debe ser remitido para excluir TB y posteriormente se debe iniciar el tratamiento para ITBL.

Resultado negativo:

Si el resultado es negativo debe tenerse en cuenta la posibilidad de un falso negativo, lo cual puede ocurrir por causas biológicas o técnicas como se muestra a continuación⁽¹⁵⁾.

Tabla 3. Causas de falsos negativos de la Prueba Tuberculínica.

Causas técnicas
Material tuberculínico: <ul style="list-style-type: none">-contaminado, dilución incorrecta, almacenamiento inadecuado (exposición a la luz o calor).
Administración: <ul style="list-style-type: none">-cantidad insuficiente.-inyección poco profunda o muy superficial.- administración tardía una vez extraída del vial.
Lectura: <ul style="list-style-type: none">-inexperiencia, error en la medición.

Biológicas

Infecciones:

- Tuberculosis enfermedad (formas diseminadas, extensas).
- Otras infecciones bacterianas (Fiebre Tifoidea, Brucelosis, Leptospirosis, Pertussis).
- HIV (especialmente si el recuento de CD4+ es ≤ 200).
- Infecciones virales: Varicela, Sarampión.
- Infecciones por hongos: Blastomicosis.

Vacunación reciente

- Sarampión, Paperas, Polio

Causas de inmunodepresión.

- Fármacos: Glucocorticoides, anti- TNFalfa, etc.
- Diferentes enfermedades o condiciones: insuficiencia renal crónica en estadios avanzados, enfermedades de órganos linfoides (Linfoma, Leucemias, Sarcoidosis)

Edad

- menores de 6 meses y adultos mayores.

Si el PPD es negativo, se repite en 3 situaciones:

-Contactos cercanos de pacientes con tuberculosis bacilífera. Algunos contactos pueden presentar un primer PPD negativo debido a que la infección tuberculosa es muy reciente y la respuesta de hipersensibilidad retardada todavía no se ha generado. Se debe repetir el test a las 8- 12 semanas del primero y de ser positivo se debe descartar TB; una vez descartada se concluye que es una ITBL (*Ver capítulo 6 de Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis, Uruguay, 2016*).

-Individuos con exposición potencial, por ejemplo trabajadores de la salud que poseen riesgo sustancial de exposición no reconocida, en los cuales la realización de un PPD anual está recomendado (ver capítulo 11, “Prevención y control de la transmisión de tuberculosis en centros asistenciales y en el personal sanitario”)

-Búsqueda del efecto booster o memoria, que consiste en repetir el PPD en un período de 1 a 4 semanas luego del primero. Este efecto se debe en que hay individuos en los que el PPD es negativo porque la reactividad a la tuberculina se ha atenuado (edad, inmunosupresión, etc) pero logra generar un estímulo del recuerdo inmunológico por lo cual el segundo PPD puede resultar positivo. El efecto Booster puede arrojar

hasta un 10 a 15% de tests positivos que fueran negativos en la primera instancia.

De todas formas, hay un porcentaje variable de personas (5-10%) que aún infectados tendrán un PPD negativo pero resultados positivos en los test de IGRAs lo cual define una situación de anergia a la tuberculina.

IGRAs (Interferon-gama release assays)

El desarrollo de estos métodos son un avance importante en el diagnóstico de ITBL. Son estudios *in vitro* que detectan la respuesta inmune celular mediante la cuantificación de interferon gama frente a antígenos específicos de *M. tuberculosis*: ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 ^(15, 18).

Tipos de IGRAs

En la actualidad existen 2 métodos disponibles:

-QFT-GIT: QuantiFERON-TB Gold In Tube. Es un método basado en ELISA que utiliza antígenos específicos de *M.Tuberculosis* como: ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target-6), CFP 10 (Culture Filtrate Protein-10) y TB 7,7. Estos antígenos no están presentes en ninguna de las cepas BCG ni en prácticamente ninguna de la mycobacterias no tuberculosas, excepto: *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. zulgai*.

Es necesario una extracción de sangre (3 ml.) que se dispone en 3 tubos:1) un tubo que contiene los antígenos específicos mencionados (tubo problema), 2) un tubo con mitógeno (control positivo) y 3) tubo sin reactivos (control negativo). Luego de la incubación (16 a 24 horas) se realiza la técnica de ELISA que permite detectar y cuantificar el interferón- gama liberado.

El resultado se expresa como positivo (valor ≥ 35 UI/ml), negativo o indeterminado. Un resultado indeterminado puede ser por inmunosupresión (VIH positivo, enfermedades inmunosupresoras), edad (menores de 5 años) o en forma menos frecuente por errores del procedimiento, por lo cual una opción es repetir el test.

Frente a un resultado negativo, se debe tener en cuenta que existen situaciones que pueden determinar falsos negativos (período ventana luego de una infección reciente o por inmunosupresión severa).

-T-SPOT.TB. Se basa en el método ELISPOT. Determina el número de células que están produciendo interferón-gama. Estas células son marcadas y aparecen como puntos negros "spots" que se cuentan mediante un sistema automatizado.

El resultado es reportado como el número de interferon-gamma producido por las células T analizadas siendo positivo un resultado ≥ 8 spots.

Los 2 métodos, IGRAs y PPD, tienen la capacidad de detectar una infección reciente a *M. tuberculosis* pero el PPD tiene mayor precisión para identificar infecciones remotas (replicación de células T memoria efectoras centrales).

Sensibilidad y Especificidad

En relación a la especificidad de ambas técnicas existen en los últimos años múltiples artículos y revisiones sistemáticas de las cuáles derivan resultados coincidentes en cuanto a una mayor especificidad (90-97%) de los IGRAs en relación al PPD (60%), influyendo el valor limitado del PPD en la población vacunada ^(19, 20).

La sensibilidad de estas pruebas, en la medida que no existe un gold estándar se evalúa básicamente de 3 formas: rendimiento de las mismas en la TB, rendimiento en personas que tiene alto riesgo de ITBL, o por la concordancia IGRAs versus PPD^(21,22).

La sensibilidad de los IGRAs es comparable al PPD en la personas con TB, excepto en la población inmunodeprimida que sería mayor.

En relación a la sensibilidad de ambas pruebas para detectar infección en personas recientemente expuestas, existen estudios realizados en contactos de casos bacilíferos que muestran una mayor sensibilidad de las técnicas de IGRAs, específicamente para ELISPOT ⁽²³⁾.

Los resultados de la concordancia entre ambas pruebas muestran resultados dispares, teniendo en cuenta la diferencia en las poblaciones que se estudian, por ejemplo antecedente de vacunación, procedencia de los individuos (países con diferentes tasas de TB) o condición inmunitaria⁽²⁴⁾.

El VPP y VPN en los IGRAs aún no está definido precisamente, en la medida que son técnicas relativamente nuevas, y se precisan estudios de cohortes a largo plazo que puedan arrojar datos que sean comparables con los estudios existentes que han utilizado PPD.

Como sucede con el PPD, el resultado del IGRA debe ser interpretado en conjunto con información clínica relevante como la edad, el status BCG, historia de contacto con TB activa y otros factores de riesgo que aumenten la probabilidad de progresión a enfermedad activa.



Conversiones y reversiones de los IGRAs.

Los IGRAs son pruebas con alto dinamismo, que pueden presentar conversiones y reversiones en el tiempo. Los criterios de interpretación de estos cambios permanecen sin aclararse por el momento, por lo cual no se sugiere repetir las mismas.

Limitaciones de las pruebas para ITBL.

En vistas al manejo práctico clínico es importante tener en cuenta las limitaciones de las pruebas IGRAs y la Prueba Tuberculínica (ver tabla 4).

Tabla 4. Ventajas y desventajas del PPD e IGRAs.

	PPD	IGRAs
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> -No requiere equipamiento y puede realizarse sin un laboratorio. -Menor costo. -Mayor tiempo para obtención de resultados. 	<ul style="list-style-type: none"> - No requiere una 2ª concurrencia de la persona. -El resultado puede estar disponible en 24 a 48 horas. -Su resultado no se encuentra afectado por la vacunación previa o la exposición a mycobacterias no tuberculosas.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> -Requiere la realización e interpretación por personal entrenado. -Puede generar resultados falsos positivos por vacunación previa, sensibilización por mycobacterias no tuberculosas o infección TB previa. -Puede generar resultados falsos negativos por inmunodepresión y limitaciones técnicas. -Requiere una 2º visita para la lectura. -La interpretación de PPD sucesivos es complicada por posible "efecto booster". 	<ul style="list-style-type: none"> -Requiere una muestra de sangre, equipamiento de laboratorio y personal entrenado, por lo cual su costo es mayor. -Sensibilidad disminuida en pacientes con infección por VIH. -Sensibilidad disminuida en niños menores de 5 años. -La interpretación de IGRAs sucesivos es complicada por la frecuencia de conversiones y reversiones.

En nuestro país, se recomienda para el estudio de contactos de enfermos con Tuberculosis realizar PPD de acuerdo a las directivas de la *Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis, Uruguay 2016 (cap.6)*.

En el cribado de pacientes VIH positivos se emplea un algoritmo que se describe en el capítulo “Tuberculosis y VIH” de la presente guía.

En los pacientes con inmunodepresión (fármacos y/o patologías) la mayoría de las guías y consensos recomiendan la utilización conjunta de PPD e IGRAs para el diagnóstico de ITBL. Las guías difieren principalmente en el lugar en que ubican a cada prueba, tomando en cuenta varios aspectos, como por ejemplo: la evidencia existente sobre la “performance” de las pruebas, la accesibilidad a las mismas, la existencia de antecedentes de vacunación BCG y aspectos operativos de los programa de Tuberculosis ⁽²³⁻²⁷⁾.

En el capítulo “Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos no VIH: Enfermedad autoinmune, reumatológica e inflamatoria intestinal” se recomienda utilizar un algoritmo que toma en cuenta los aspectos referidos.

TRATAMIENTO DE LA ITBL

Las opciones recomendadas para el tratamiento de la ITBL en cuanto a equivalencia de la eficacia en la prevención de TB y eventuales efectos tóxicos hepáticos se describen en la tabla 5.

Tabla 5. Opciones terapéuticas de ITBL.

Isoniacida	6 meses
Isoniacida	9 meses
Rifampicina	3 o 4 meses
Rifampicina más isoniacida	3 o 4 meses

Adaptado de Directrices sobre la atención de la Infección Tuberculosa Latente, OMS, 2016.

La pauta de tratamiento aconsejada en nuestro país es isoniacida (dosis: 300 mg/día) por 6 meses en todos los casos excepto en pacientes que van a recibir anti- TNF alfa o trasplante de órganos sólidos HO en los cuáles se debe prolongar hasta 9 meses ⁽²⁸⁾.

Los reportes sobre el riesgo de hepatotoxicidad por isoniacida en la literatura son variables, principalmente debido a la calidad de los datos, poblaciones estudiadas y definiciones de hepatotoxicidad utilizadas.⁽²⁹⁾ Clásicamente se ha considerado que de 1 a 10% de los individuos que recibe isoniacida pueden presentar alguna alteración de la función hepática; 1% hepatitis y 1/1000 hepatitis grave. La toxicidad aumenta con la edad (mayores de 35 años), uso de otros fármacos y co-morbilidades como infección por VIH. La monitorización clínica de efectos adversos ha demostrado ser de gran utilidad, por lo cual el paciente debe conocer los síntomas de los potenciales efectos adversos, para comunicarlos oportunamente al personal de salud y suspender el tratamiento hasta la evaluación médica. Se debe realizar un hepatograma inicial, control clínico mensual y repetir el hepatograma periódicamente durante el tratamiento de la ITBL, principalmente en personas con mayor riesgo de hepatotoxicidad: personas mayores de 35 años, VIH positivas, alcoholismo, embarazo y puerperio, etc.

En pediatría, dado que el riesgo de hepatotoxicidad es mucho menos frecuente que en la edad adulta, no se indica realizar hepatograma durante el tratamiento con isoniacida excepto la sospecha clínica de toxicidad⁽³⁰⁾.

Se sugiere adicionar piridoxina 10 a 25 mg/día, para la prevención de polineuropatía periférica, en pacientes diabéticos, con insuficiencia renal, desnutridos, etc.

Bibliografía

1. Victorino Farga- José Caminero. Tuberculosis 3^o edición, Santiago de Chile. Mediterraneo Ltda 2011; Capítulo 5: 85-99.
2. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente 2014. 1. Tuberculosis Latente. 2. Pruebas Inmunológicas. 3. Mycobacterium tuberculosis. 4. Antituberculosos. 5. Guía. Organización Mundial de la Salud. ISBN 978 92 4 354890 6 (Clasificación NLM: WF 200).
3. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using the QuantiFERON[®]-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. MMWR 2005;54 (No. RR-15):4-16.
4. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. MMWR Early Release 2009;58: 19-27.
5. Moss A, Hahn J, Tulsy J et al. Tuberculosis in the Homeless a Prospective Study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 460-464.
6. Rose D. Benefits of screening for latent Mycobacterium tuberculosis infection. Arch Inter Med 2000; 160:1513-1521.
7. Horsburgh C, Jr. Priorities for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350:2060-7.
8. Carmona L, Gómez-Reino J, Rodríguez-Valverde V et al. Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists. Arthritis Rheumatism 2005; 52:1766-1772.
9. Solovic, M. Sester, J.J. Gomez-Reino, H.L et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2010; 36: 1185-1206.
10. NICE Clinical Guideline. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control 2011; 117:53-57.
11. Dragos B, Arend M, Eyuboglu F et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2012; 40: 990-1013.
12. Normas Nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. CHLAEP, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, 2006.

13. Lewinsohn M, Leonard M, LoBue P et al. Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* 2016.
14. Center for Disease Control and Prevention. Division of Tuberculosis elimination, 2011, <http://www.cdc.gov/tb>. (consultado 11/5/17).
15. Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2011;47 (10):521-530.
16. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS eds. Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition Elk Grove Village,IL; American Academy of Pediatrics;2015 (830-831).
17. CDC.The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by ACET and the Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR* 1996;45 (No. RR-4). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041047>.
18. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *MMWR* 2010; 59 (RR-55):1-13.
19. Diel R, Goletti D, Ferrara G et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis *Eur Respir J* 2011; 37: 88-99.
20. Kunimoto D, Gardam M, Kitai I et al. *CCDR-RMTC* 2010;36 ACS-5.
21. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001 Jun 23; 357 (9273):2017-2021.
22. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003 Apr 5; 361 (9364):1168-1173.
23. Santin M, García-García JM, Domínguez J et al. Guidelines for the use of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34 (5):303.e1-303.e13.
24. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009; 33: 586-593.

25. Lee SH. Diagnosis and Treatment of Tuberculosis Latent Infection. *Tuberc Respir Dis* 2015; 78:56-63.
26. Jung Y. J, Lee Y, K-W. Jo, et al. The 'either test positive' strategy for latent tuberculous infection before anti-tumour necrosis factor treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(4):428-434.
27. González-Martín J. García-García JM, Anibarro L et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46 (5):255-274.
28. Payam N, Dorman S, Narges A, et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Sensible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published August 10, 2016.
29. Aguayo M, Rodríguez JC. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Respir* 2011; 27:53-57.
30. Donald P. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric Reports* 2011; volume 3:e16

Capítulo 2

Tuberculosis en la edad pediátrica.

Dra. Gabriela Amaya, Dra. Federica Badía, Dra. Mónica Pujadas, Dra. Gabriela Sisto, Dra. María Catalina Pérez

IMPORTANCIA DE LA TUBERCULOSIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La OMS estima que la carga mundial por Tuberculosis (TB) en los niños en el 2014 fue por lo menos de 1 millón de casos (10-11% de la carga mundial de TB) y que al menos 136,000 niños murieron por TB en ese año; de éstos, 81,000 niños eran no infectados por VIH y 55,000 eran infectados por VIH. Estas estimaciones presentan limitaciones y es probable que la carga por TB en niños sea más alta; por ejemplo, en los entornos con alta carga de TB, se estima que 10% a 20% corresponderían a niños pero sin embargo la notificación es significativamente menor.¹

Entre los muchos factores que hacen difícil estimar la carga de TB en la población infantil, la OMS cita los siguientes¹:

- » Dificultad de establecer un diagnóstico definitivo.
- » Mayor presencia de enfermedad extrapulmonar (30-40% de los casos).
- » Baja prioridad en materia de salud pública (“la tuberculosis infantil raramente es bacilífera”)

Los niños que desarrollan la enfermedad tuberculosa suelen hacerlo dentro de 1 a 2 años después de la infección, por lo que la presentación de la TB en los niños es un indicador de transmisión reciente y continua de *M. tuberculosis* en la comunidad^{2,3}.

La TB infantil debe ser una prioridad de salud pública y al respecto la OMS resalta que no es suficiente con contener la TB en la población adulta para eliminar la tuberculosis en los niños. Los modelos de prevención estudiados sugieren que mejorar la detección y el tratamiento de la TB infantil podría tener un impacto mucho mayor sobre la salud de los niños que el logrado exclusivamente con la detección y el tratamiento de los adultos con TB. Además, detectar a los niños con infección tuberculosa tiene interés desde el punto de vista epidemiológico debido que este grupo constituye una reserva de casos potenciales de TB que

pueden propagar aún más la epidemia. Los niños no solo sufren las consecuencias del mal control de esta enfermedad en la comunidad, sino que se convierten en una población diana, reflejo de la eficiencia de los Programas Nacionales de Tuberculosis (PNT)^{1,4,5}.

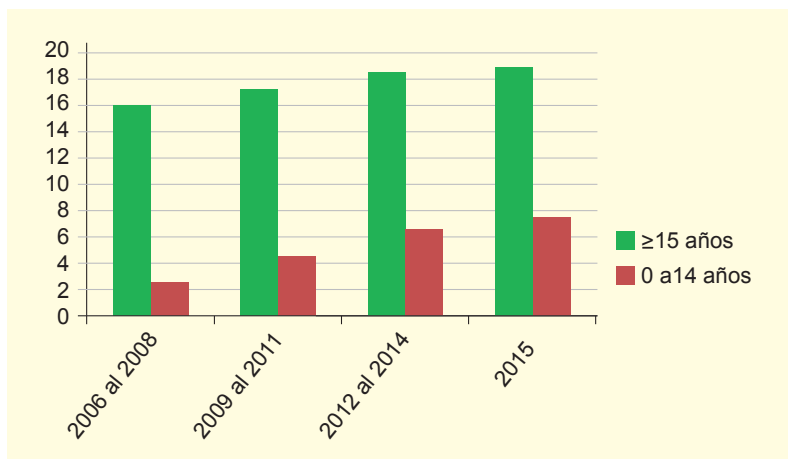
Muchos de los casos de niños con enfermedad tuberculosa demuestran una oportunidad perdida por el sistema de salud de haber prevenido la enfermedad, particularmente en el caso de los lactantes y niños pequeños.

La mayoría de los casos de TB en niños ocurren en aquellos con un contacto conocido en quién se diagnosticó TB, con frecuencia uno de los padres o un pariente cercano. Por lo tanto, cada vez que se identifica a un niño con TB es imprescindible investigar a los contactos y cada vez que se diagnostica TB en un adulto, la principal medida es el tratamiento oportuno y correcto, todo lo cual constituyen las medidas básicas para controlar la enfermedad en la población^{1,5}.

SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL EN URUGUAY

Analizando la incidencia (casos nuevos y recaídas) en el grupo etario de 0 a 14 años puede apreciarse que evolucionó de una tasa de 2,1/100.000 en el trienio 2006-2008 a una tasa de 6,5/100.000 en el trienio 2012-2014. En el año 2015 alcanzó una cifra de 909 casos (casos nuevos y recaídas) correspondientes a una tasa de incidencia de 26,2/100000 habitantes. En este mismo año, se notificaron 54 casos en menores de 15 años, correspondiendo 37 de ellos a Montevideo y 17 al Interior. Esto corresponde a una tasa anual promedio de 7,4 por 100.000. Al analizar la distribución de casos de TB en menores de 15 años según localización se identificó una tasa de TB pulmonar de 3,47/100.000; 30% de estos casos fueron confirmados. La tasa de TB extrapulmonar fue de 0,43/100.000; 80% de los casos fueron confirmados⁶⁻¹¹.

Gráfico 1. Incidencia por 100000/habitantes por trienio 2006 a 2014 y año 2015, 0 a 14 años y ≥ 15 años Uruguay. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP)



Fuente: CHLA-EP. Uruguay.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Además de los mecanismos de transmisión que comparte con las demás edades, en la TB infantil debe considerarse la posibilidad de transmisión perinatal. Por tanto en este grupo etario los posibles mecanismos de transmisión son^{2,3}:

1. De persona a persona: a través de gotas infectadas (secreciones) expelidas al toser, estornudar o reír. Las gotas pueden mantenerse en suspensión en el aire durante horas.
2. A través de contacto directo con secreciones infectadas (esputo, saliva, orina, drenaje de una cavidad/absceso)
3. A través de fómites contaminados: tubos de lavado gástrico, broncoscopios, zapatos, golosinas, etc.
4. Transmisión vertical, en el embarazo a través de la diseminación hematogena a través de los vasos umbilicales, o en el momento del parto por aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado o secreciones cervico-vaginales¹²⁻¹⁶.
5. A través de un trasplante de órgano sólido: pulmón, riñón.

CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS EN NIÑOS

La enfermedad tuberculosa en el niño presenta varias diferencias con respecto al adulto en relación al comportamiento epidemiológico, presentación clínica, en el rendimiento de los métodos diagnósticos y en el tratamiento.

Comportamiento epidemiológico: Progresión de la enfermedad

Los niños que desarrollan enfermedad generalmente lo hacen en los dos años que siguen a la primoinfección. Cuando esta ocurre antes de la adolescencia, el riesgo de progresar a enfermedad aumenta y puede ser grave especialmente en los niños menores de 5 años y en los inmunocomprometidos. Los lactantes y los niños pequeños están en riesgo particularmente alto de desarrollar una TB diseminada grave y de muerte relacionada a TB. Un lactante inmunocompetente con infección no tratada tiene un 40 % de riesgo de desarrollar formas de enfermedad severa en los 2 años siguientes a la infección¹⁴.

Presentación clínica

La superposición clínica de los síntomas de TB con otras enfermedades comunes en la infancia lleva a que muchos casos de TB se pasen por alto, incluidos las formas severas de presentación como neumonía grave, desnutrición o meningitis, que pueden ser mortales.

La presentación clínica en lactantes puede ser más aguda, asemejándose a una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) aguda, severa, recurrente o persistente. La TB debe sospecharse cuando hay una mala respuesta a un tratamiento antibiótico convencional. En este tipo de situaciones, hay a menudo un caso índice identificable, generalmente la madre o el cuidador primario.

Los adolescentes forman un grupo particularmente vulnerable que no está en riesgo sólo por la enfermedad: existen problemas psicosociales a menudo importantes, los desafíos en relación a la autonomía progresiva y la adherencia al tratamiento, y los retos de lograr una transición satisfactoria desde los servicios de salud pediátricos a adultos. Los adolescentes con TB a menudo desarrollan una enfermedad de tipo adulto y por tanto con capacidad infectante.

Suele considerarse que los pacientes pediátricos no son contagiosos; sin embargo en la forma post-primaria, la presentación es, habitualmente cavitaria, bacilifera, lo que permite la diseminación de la enfermedad y deben manejarse como enfermos infectantes si presentan baciloscopías de esputo positivas o cavidades en la radiografía de tórax (**Rx Tx**).

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

El diagnóstico de TB niños requiere de una fuerte presunción por parte del médico que surge de la presencia de los siguientes elementos^{2,3,14}:

- » Antecedentes de contacto con un paciente con tuberculosis
- » Clínica compatible con la enfermedad.
- » Diagnóstico de infección tuberculosa
- » Radiografía de tórax patológica
- » Estudios microbiológicos
- » Otros métodos diagnósticos

ANTECEDENTE DE CONTACTO CON UN CASO DE TUBERCULOSIS

EL antecedente de contacto de un niño con un adulto con TB, principalmente las formas bacilíferas es de gran relevancia como pilar en el diagnóstico.

Se requiere de un interrogatorio exhaustivo haciendo el relevamiento de todos los adultos convivientes o no convivientes pero con contacto estrecho.

En el capítulo 6, “Control de Contactos” de las Guías para el Manejo de la Tuberculosis, Uruguay, 2016 se aborda extensamente este tema.

CLÍNICA

En la edad pediátrica la presentación clínica puede ser muy variada por lo que es importante tener un alto índice de sospecha. Existen algunos síntomas y signos orientadores a tener en cuenta para el diagnóstico y frente a los cuales se deben realizar los estudios correspondientes.

• Tos crónica	• Adenopatías
• Fiebre prolongada	• Diarrea prolongada
• Contacto con tosedores crónicos	• Distensión abdominal
• Pérdida o no ganancia de peso	



La TB en el niño puede presentarse en 4 formas principales:

- » TB primaria, primoinfección o complejo primario simple
- » Primoinfección progresiva
- » Tuberculosis posprimaria
- » Tuberculosis de tipo adulto

Complejo primario simple

Es la forma más frecuente, más benigna y menos contagiosa de la TB en el niño. Se presenta preferentemente en los menores de 10 años de edad.

Las manifestaciones sistémicas son inespecíficas, como febrícula, sudoración vespertina, pérdida del apetito, desinterés por el juego y compromiso variable del estado nutricional, que si bien pueden ser atribuibles a una infección viral, el curso evolutivo suele ser más prolongado.

También pueden aparecer eritema nodoso y queratoconjuntivitis flictenular como manifestaciones de hiperergia a las proteínas del bacilo de Koch. Si bien ambas presentaciones son poco frecuentes y en general corresponden a otras patologías, debe considerarse la TB en los diagnósticos diferenciales.

En el estudio de contactos de enfermos tuberculosos, las primoinfecciones que se diagnostican tienen en un alto porcentaje (más de 50%) francas alteraciones radiológicas.

Primoinfección progresiva

En la gran mayoría de los casos, cercano al 95%, la primoinfección tuberculosa en el niño cura espontáneamente. Las formas que progresan pueden seguir tres caminos: extensión del foco primario, compromiso de los ganglios regionales y diseminaciones linfohematogénicas precoces, incluyendo la meningitis, la tuberculosis miliar y algunas formas tempranas de TB extrapulmonar.

- En la extensión del foco primario, la presentación es la observada en una neumonía clásica.

La hemoptisis es poco frecuente en la infancia y aparece cuando hay gran destrucción parenquimatosa.

- Compromiso de los ganglios regionales: el 65 al 75% de las

adenopatías tuberculosas de los niños tienen una localización intratorácica, sobre todo hiliar y/o mediastínica. La semiología respiratoria puede manifestarse con sibilancias que no responden a broncodilatadores, por la obstrucción bronquial debida a compresión extrínseca por adenomegalias^{2,3,14}.

- Diseminaciones linfohematógenas: se dan en un muy bajo porcentaje de casos, sobre todo en niños de 6 a 12 meses. Cuando la infección ocurre durante los 2 primeros años de vida, hasta el 10% o más de los niños puede hacer una meningitis tuberculosa o una diseminación miliar¹⁴.

Estas formas diseminadas son las que determinan la mayor tasa de mortalidad por tuberculosis infantil y ocurren sobre todo entre los cero y 5 años de edad.

Tuberculosis posprimaria

Al igual que en el adulto, las siembras linfohematógenas posprimarias pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, con diferentes tiempos de latencia en los diversos órganos antes de producir enfermedad. El diagnóstico de este tipo de tuberculosis se realiza en base a los signos y síntomas del órgano afectado.

Tuberculosis de tipo adulto

Más frecuente hacia la adolescencia, como manifestación de una reactivación endógena o una reinfección. La frecuencia relativa de las formas extrapulmonares en los niños es mayor que en los adultos.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA

Prueba Tuberculínica (PTo PPD).

La clasificación de los resultados de la PT se basa en criterios epidemiológicos y clínicos (ver capítulo 1 “Diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente”).

En países de endemia media- baja de TB, como el nuestro, se recomienda considerar los puntos de corte referidos en la tabla¹⁷⁻¹⁹.

En individuos con alta probabilidad de infección tuberculosa latente (ITBL) reciente o alto riesgo de desarrollar la enfermedad en caso de estar infectados, la vacunación con BCG como potencial causa de falso positivo no debe influir en la decisión de administrar tratamiento para ITBL²⁰.

La fiabilidad de la PT en niños menores de 6 meses es menor debido a que el mecanismo inmunitario de respuesta no se ha desarrollado por completo^{2,14}.

Un 10 a 20% de los niños afectados infectados pueden ser anérgicos (no reactivos) a la tuberculina, lo cual puede deberse a diferentes causas: enfermedades que producen inmunodepresión, como infección por VIH, insuficiencia renal, malnutrición, tuberculosis miliar, etc²¹.

La negatividad de la PT en los niños nunca excluye el diagnóstico de infección o enfermedad tuberculosa.

Interferon Gama release assay (IGRAs)

Estas técnicas detectan la producción de gamma-interferón producido por los linfocitos T previamente estimulados (sensibilizados) por antígenos específicos del complejo *M. tuberculosis*; en nuestro medio está disponible el *Quantiferon TB- Gold*.

Los antígenos utilizados no se encuentran en la vacuna BCG ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas patógenas excepto *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*.

Entre las características que podrían significar una ventaja de IGRAs en comparación con la PT se destaca una mayor especificidad y menos reacciones cruzadas con la vacunación BCG. Además la interpretación es menos subjetiva y se obtienen los resultados de forma rápida y confidencial.

No debe solicitarse en menores de 2 años y debe tenerse en cuenta que en menores de 5 años la sensibilidad es menor^{22,23}.

La detección de IGRAs no debe utilizarse para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. Un resultado de IGRAs positivo, al igual que una PT positiva, sólo indica infección y por lo tanto no confirma un diagnóstico de enfermedad tuberculosa.

Comparación PT - IGRA*

	PT	IGRA
Antígenos incluidos	Múltiples	2-3
Reacción cruzada con antígenos de otras mycobacterias	Si	Rara
Sensibilidad	55-83%	52-94%
Especificidad	70-92%	90-100%
Costo	Bajo	Elevado
Distinción entre infección/enfermedad	No	No

*Adaptado de Rodríguez Vega H.D., Alfayate Miguelez S. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap.

Diagnóstico de la Tuberculosis en Pediatría. Abril 2014.

Es una técnica de alta sensibilidad y baja especificidad. La TB pulmonar no presenta ningún signo radiológico patognomónico. Las lesiones pueden localizarse en cualquier lóbulo pulmonar, y en el 25% de los casos están presentes en múltiples lóbulos^{2,3,14}.

La TB primaria presenta cuatro patrones radiológicos diferentes que pueden manifestarse de forma aislada o en combinación:

1. Patrón adenopático, hiliar o mediastínico, con mayor frecuencia unilateral, y que supone la forma más frecuente en los niños menores de tres años;
2. Afectación parenquimatososa
3. Derrame pleural
4. Patrón miliar.

La atelectasia y el enfisema también pueden estar presentes, expresando en mayor o menor medida el compromiso de la vía aérea.

Un 15% de pacientes con TB primaria demostrada presentan Rx Tx normal.

El **complejo primario** clásicamente consiste en una lesión parenquimatososa, con aspecto de pequeña opacidad o infiltrado de tipo neumónico o bronconeumónico, lo que constituye el foco primario, y un aumento de tamaño de los ganglios hilares, interbronquiales, mediastínicos y/o paratraqueales del mismo lado o bilateral (en caso de pulmón izquierdo).

En la TB post-primaria la afectación parenquimatosa pulmonar es un hallazgo casi constante. Suele presentarse en adolescentes y se caracteriza por su localización preferente en lóbulos superiores, ausencia de adenopatías y propensión a la formación de cavernas, pudiendo presentar también derrame pleural.

La pleuresía tuberculosa es infrecuente en los niños pequeños, afectando con mayor frecuencia a los mayores de 10 años.

La Rx Tx tiene un valor limitado en la evaluación de la respuesta al tratamiento debido a que la regresión de las lesiones puede ser muy lenta. En los primeros meses de tratamiento puede haber un incremento paradójico de las imágenes radiológicas iniciales, fenómeno conocido como epituberculosis, sin que ello suponga fracaso terapéutico. También es frecuente que la neumonía tuberculosa regrese lentamente desde la periferia hasta el hilio.

TOMOGRAFIA DE TORAX Y OTRAS TECNICAS DE IMAGEN

Tanto la Tomografía Computada (TC) como la RNM de tórax permitirían una evaluación más completa del mediastino y mejoran la precisión de las imágenes del parénquima pulmonar. En la edad pediátrica, teniendo en cuenta que las complicaciones son menos frecuentes que en los adultos y que no existe prácticamente asociación con patologías pulmonares crónicas, estas técnicas de imagen no están indicadas inicialmente para el diagnóstico de la TB pulmonar¹⁴. En el caso de sospecha de TB extrapulmonar podrían ser de mayor utilidad^{3,14}.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

A diferencia de lo que ocurre en adultos, la baciloscopia ayuda poco al diagnóstico de la TB infantil, sobre todo en los niños más pequeños^{3,5}. Se trata de lesiones generalmente cerradas, con escasas poblaciones bacilares y en pacientes con escasa o nula expectoración, por lo que es más probable tener un resultado positivo en el cultivo que en la microscopía.

El diagnóstico microbiológico en el niño pequeño presenta dos problemas importantes: 1) la imposibilidad de obtener muestras biológicas adecuadas para estudio y 2) escasa cantidad de bacilos que contienen las lesiones pulmonares. Debido a esto, y a pesar de contar con los métodos de biología molecular, resulta importante definir cuáles son las muestras biológicas más adecuadas para el diagnóstico de TB en niños.

Muestras a investigar en niños: esputo, aspirado gástrico, lavado broncoalveolar (LBA), muestras extrapulmonares.

Muestras respiratorias

Expectoración espontánea: Alrededor del 90% de la TB infantil tiene baciloscopías negativas, a diferencia de los adultos^{2,14}. Este tipo de muestra habitualmente se consigue en niños mayores de 8 años

Espujo inducido: es una técnica segura y efectiva en niños de todas las edades. La positividad del cultivo con este tipo de muestra es superior al obtenido con el espujo espontaneo y el aspirado gástrico. Para ello son necesarios la capacitación del personal de salud y los equipamientos específicos.

Aspirado gástrico: la utilización de aspirados o lavados gástricos seriados, con una técnica estricta de obtención de la muestra ha sido recomendado en pediatría durante muchos años. Los estudios microbiológicos de las muestras obtenidas por lavado gástrico, en algunos estudios realizados en zonas de alta endemia han demostrado que la contribución al diagnóstico oscila entre el 30 y el 50%²⁴. Sin embargo, los resultados de las baciloscopías de aspirados gástricos son a menudo negativos y la presencia de micobacterias no tuberculosas, pueden causar resultados falsos positivos. Por lo tanto, las muestras de lavado gástrico no se consideran actualmente de primera línea en el diagnóstico de la TB en niños.

LBA: El LBA por fibrobroncoscopia (FBC), para estudio directo, o combinado con técnicas de biología molecular puede aumentar la sensibilidad y la rapidez de detección de los bacilos ácido alcohol resistentes^{25,26}. Esta resulta una excelente muestra en niños pequeños que no expectoran.

La sensibilidad para el diagnóstico de la baciloscopía de la expectoración espontánea, espujo inducido y LBA es 49%, 52% y 63% respectivamente comparado con el cultivo. Existen datos de estudios con población pediátrica exclusivamente, que muestran cifras similares de sensibilidad para las muestras referidas²⁵⁻²⁸.

En el caso de niños con compromiso pulmonar y pleural, la realización simultánea de la FBC y la videotoracoscopia permite, por un lado, disminuir la necesidad de someter al niño a dos anestias generales, y por otro lado, aumenta las posibilidades de aislar al microorganismo al tomar diferentes muestras biológicas, pulmonares y pleurales.

Muestras extra-respiratorias: En las formas extrapulmonares se estudiarían las muestras según localización: examen directo, cultivo, anatomía patológica, y biología molecular. En TB ganglionar periférica puede obtenerse material por punción-aspiración o biopsia. Los líquidos bio-

lógicos (líquido peritoneal, líquido cefalo-raquídeo, etc), son muestras adecuadas para realizar GeneXpert²⁷.

A pesar de que la confirmación bacteriológica de la TB en niños no siempre es factible, se debe buscar siempre que sea posible, por microscopía (baciloscopía), cultivo o biología molecular (GeneXpert MTB / RIF) de muestras de las vías respiratorias o muestras no respiratorias de acuerdo a la presentación clínica²⁵⁻²⁷.

Un resultado de GeneXpert que no detecte *M. tuberculosis* no descarta el diagnóstico; el GeneXpert tiene una alta sensibilidad (70-80%), significativamente mayor que la baciloscopías (50-60%), por lo cual es una herramienta diagnóstica de gran utilidad en los niños²⁵⁻²⁸.

DETERMINACIÓN de ADENOSIN DEAMINASA (ADA)

La ADA es una enzima liberada por linfocitos durante la etapa de modulación de la respuesta inmune inflamatoria. Este método es fácil de implementar, es rápido, es de relativo bajo costo y puede ser adaptado a métodos automatizados.

Niveles elevados en líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, pericárdico, articular y peritoneal, son compatibles con el diagnóstico de serositis TB y tienen elevada sensibilidad y especificidad.

Pueden existir falsos positivos en derrame metaneumónico, empiemas, artritis reumatoide, lupus eritematoso y linfomas. Los puntos de corte para la población pediátrica son los mismos que para adultos, (ver capítulo 3 de las *Guías Nacionales de Manejo de la Tuberculosis, Uruguay, 2016*)^{29,30}.

INVESTIGACIÓN de INFECCION por VIH

En todo niño o adolescente con diagnóstico de tuberculosis se investigará la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), mediante serología³¹.

En los menores de 18 meses se indagará infección materna con VIH, a fin de detectar el status de VIH expuesto, solicitando los resultados de PCR para VIH realizados al lactante, recordando que la serología positiva a esta edad no confirma la infección en el lactante, ya que puede corresponder a anticuerpos maternos. En el recién nacido así como en el niño menor de 18 meses hijo de madre VIH positivo el diagnóstico de la infección por VIH se realiza por la presencia de componentes de ADN proviral en linfocitos de sangre periférica (PCR-VIH)³¹.

TRATAMIENTO

La OMS en las últimas guías recomienda como esquema de tratamiento la utilización de 4 drogas: isoniacida (H), rifampicina, Pirazinamdia (Z) y etambutol (E); sin embargo, para países como el nuestro, con baja prevalencia de VIH y escasa resistencia a la isoniacida, considera adecuado utilizar esquemas sin etambutol. Los niños no infectados por VIH con TB pulmonar sospechada o confirmada o linfadenitis tuberculosa se tratarán con un régimen de tres fármacos (HRZ) durante 2 meses seguido de un régimen de 2 drogas (HR) durante 4 meses^{5,32-35}.

Este esquema inicial con 3 drogas es efectivo en la medida que la mayoría de los niños son portadores de escasas poblaciones bacilares y la posibilidad de resistencia a una droga es muy baja. En caso de resistencia a la isoniacida, la asociación de rifampicina y pirazinamida por períodos prolongados presenta una tasa de éxitos de tratamiento satisfactoria^{5,32-35}.

En adolescentes con lesiones cavitarias en la Rx de TX o con baciloscopías positivas (indicadoras de una elevada carga bacilar), podría asociarse etambutol^l en la fase inicial (2HRZ/E/4HR)³⁴⁻³⁵.

En la actualidad se acepta el uso del etambutol en niños, debido a que se ha comprobado que la toxicidad ocular, principal efecto adverso de esta droga, es prácticamente inexistente en este grupo etario. De todas formas la imposibilidad de los niños pequeños de reportar con fiabilidad alteraciones de la visión ha determinado que varios PNT aún no lo incluyan en el tratamiento.

TUBERCULOSIS PULMONAR TRATAMIENTO PRIMARIO

Primera fase de tratamiento diario intensivo de 2 meses de duración, (2HRZ).

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)
ISONIACIDA (H)	10 (7-15)*	300
RIFAMPICINA (R)	10 (10-15)	600
PIRAZINAMIDA (Z)	30 (25- 35)	2000

*el límite superior del rango de la dosis de ISONIACIDA se aplica para niños pequeños; el límite inferior del rango de la dosis es más apropiado para niños mayores.

Segunda fase del tratamiento intermitente 3 veces por semana de 4 meses de duración, (4H3R3).

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)
ISONIACIDA (H)	10 (8-12)	600
RIFAMPICINA (R)	10 (8-12)	600

Las drogas usadas deben administrarse en una sola toma antes del desayuno

En la actualidad existen formulaciones en dosis fijas combinadas (DFC), en comprimidos dispersables que le confieren mejor aceptación en la población pediátrica con mayor adherencia al tratamiento^{5,37}.

Dosis de formulaciones combinadas en pediatría:

Rango de peso	DFC (Número de comprimidos a administrar)	
	Medicación Fase Intensiva:	Medicación Fase de continuación:
	RHZ 75/50/150	RH 75/50
4 -7	1	1
8 -11	2	2
12 -15	3	3
16 -24	4	4
25 y más	Dosis recomendadas para Adultos.	

Adaptado de “Guía para el tratamiento de la tuberculosis en niños”. OMS. 2° Edición. 2014

TUBERCULOSIS EXTRA-PULMONAR

Para el tratamiento de las formas extra-pulmonares de TB en niños rigen principios similares a la TB de adultos, destacando la prolongación de los esquemas para las formas osteo-articulares y del sistema nervioso^{5,32-37}.

En los casos de TB extra-pulmonar es recomendable la consulta con pediatra especialista de la CHLA-EP, ya que existen situaciones clínicas que requieren decisiones particulares.

Se sugiere la consulta en un servicio especializado sobre la oportunidad de un tratamiento quirúrgico u ortopédico, si fuera necesario. En caso de aplicarse una terapéutica quirúrgica, la segunda fase del tratamiento deberá prolongarse hasta 12 meses después de la intervención.

Los casos de meningitis o de localización osteo-articular son formas graves de TB, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad por lo cual se plantea el agregado de etambutol en la 1° Fase al esquema recomendado para la TB pulmonar.

En estos casos se mantiene el siguiente esquema: diario de 12 meses de duración: **2HRZE/10HR**.

Primera fase de tratamiento diario intensivo de 2 meses con 4 drogas (2HRZE).

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)
ISONIACIDA (H)	10 (7-15)*	300
RIFAMPICINA (R)	10 (10-15)	600
PIRAZINAMIDA (Z)	30 (25- 35)	2000
ETAMBUTOL (E)	15 (15-20)	1200

Segunda fase de tratamiento diario de 10 meses de duración (10HR).

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)
ISONIACIDA (H)	10 (8-12)	600
RIFAMPICINA (R)	10 (8-12)	600

Se recomienda la administración de Dexametasona en todos los pacientes con meningitis tuberculosa durante la fase de tratamiento intensivo, en especial en aquellos que se presentan con algún grado de compromiso del nivel de conciencia. El tratamiento con corticoesteroides tiene la finalidad de disminuir la mortalidad y la progresión de la paquimeningitis.

- » Niños con peso \geq 25 kg
 - dosis inicial recomendada 12 mg/día durante las 3 primeras semanas
 - dosis decrecientes (8, 4 y 2 mg/día) en las 3 semanas siguientes, respectivamente.
- » Niños con peso < 25 kg
 - dosis inicial recomendada 8 mg/día durante las 3 primeras semanas y dosis decrecientes en las 3 semanas siguientes.

FORMAS de TB	ESQUEMA de TRATAMIENTO	Consideraciones a tener en cuenta
Tuberculosis Pleural	(2HRZ/4H3R3)	Debe intentarse un drenaje completo del líquido pleural en el momento de realizar los procedimientos diagnósticos correspondientes. La administración adicional de corticoides no influye en el desarrollo de engrosamiento pleural residual (paquipleuritis).
Tuberculosis Ganglionar	(2HRZ/4H3R3)	Los ganglios pueden agrandarse durante o incluso luego del final del tratamiento específico, por lo general sin evidencias de reactivación bacteriológica. Si los ganglios presentan fluctuación y existe posibilidad de una apertura espontánea, se aconseja la punción evacuadora y en menor medida la escisión.
Tuberculosis pericárdica	(2HRZ/4H3R3)	La administración de corticoides ha mostrado que contribuye a la disminuir la mortalidad y mejorar la evolución clínica. Se recomienda Prednisona: 1 mg/k/día las primeras 4 semanas, con descenso progresivo posterior.
Tuberculosis Miliar	(2HRZ/4H3R3)	El uso sistemático de corticoides en pacientes con tuberculosis miliar es controvertido

Las modificaciones a los esquemas recomendados deben ser consultadas con los pediatras especialistas de la CHLA-EP.

CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO

Se realizarán controles clínicos mensuales y paraclínicos de forma bi-mensual o ante la sospecha clínica de toxicidad.

Los controles clínicos incluyen valoración del cumplimiento y tolerancia

a los medicamentos antituberculosos, presencia de signos clínicos de toxicidad y evolución de los síntomas.

En niños, la pérdida de peso o la falta de ganancia de peso adecuada, debe tenerse muy en cuenta ya que a menudo es una de las primeras (o la única) prueba de la falla del tratamiento. Además las drogas antituberculosas se deben dosificar según el peso corporal, por lo que la supervisión mensual del peso es especialmente importante en la edad pediátrica para ajustar la dosis de los medicamentos.

La Rx Tx se solicita al inicio del tratamiento y al final del mismo, pudiendo repetirse en caso de que la evolución no sea favorable.

Se realizará control de los efectos adversos de las drogas antituberculosas con hemograma y funcional y enzimograma hepático al inicio y al final del tratamiento o ante la sospecha de toxicidad.

Los niños y adolescentes bacilíferos en los que se puede obtener una muestra de expectoración se controlarán de igual manera que los adultos.

Los niños que cuentan con LBA positivo no deberán someterse a nuevos procedimientos para realizar estudios microbiológicos si tienen buena evolución clínica y radiológica.

El GeneXpert/MTB RIF no debe utilizarse para el seguimiento del tratamiento debido a que puede persistir positivo durante largos períodos después del mismo, siendo incapaz de distinguir entre bacilos vivos y muertos^{27,28}.

SITUACIONES ESPECIALES

TUBERCULOSIS EN EL NIÑO INFECTADO CON VIH

Los niños infectados por VIH con TB pulmonar sospechada o confirmada o linfadenitis tuberculosa no deben ser tratados con regímenes intermitentes, debiendo completar todo el tratamiento en régimen diario, a las mismas dosis que los niños no infectados con VIH⁵.

En caso de realizar el diagnóstico simultáneo de infección por VIH y TB, deberá iniciarse el tratamiento de la TB de forma inmediata. Aproximadamente 2 semanas después, debe iniciarse el tratamiento antirretroviral (TARV), debido a la posibilidad de inmunosupresión severa y el riesgo de SIRI (Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune)^{5,31,38}.

En caso de que el niño se encuentre con TARV debe tenerse en cuenta que no es aconsejable indicar tratamiento antituberculoso junto con un régimen de VIH que incluya un inhibidor de la proteasa (IP), a menos que se haya ajustado la dosis del IP. Esto se debe a que la rifampicina reduce de manera significativa los niveles del IP y hace que sea ineficaz^{5,31}.

Debe indicarse piridoxina (vitamina B6) a dosis de 5 a 10 mg diarios, a todos los niños con VIH durante el tratamiento antituberculoso, debido al riesgo de polineuropatía por isoniacida, así como terapia preventiva con cotrimoxazol⁵.

Los niños infectados por VIH que están siendo tratados por tuberculosis pueden experimentar más complicaciones que los niños sin VIH. Estas complicaciones pueden incluir las interacciones medicamentosas, los efectos secundarios de múltiples medicamentos y el riesgo de SIRI.

TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

No existen datos sobre la carga de TB multidrogorresistente (TB-MDR) en niños a nivel mundial, pero se estima que es significativa debido que hasta medio millón de adultos desarrollan esta forma de TB en el mundo cada año⁵. La prevención, el diagnóstico y el manejo de la TB-MDR en niños plantean retos especiales a los programas de TB y comparten los criterios generales de la TB MDR del adulto (ver capítulo Tuberculosis Drogorresistente).

TUBERCULOSIS CONGÉNITA Y NEONATAL

El embarazo está asociado con un mayor riesgo de evolución a TB de las mujeres previamente infectadas, particularmente en el último trimestre o en el período postnatal temprano.

La TB extra-pulmonar, miliar y meníngea en la madre son factores de alto riesgo para desarrollar TB congénita. La transmisión vertical de las madres con derrame pleural tuberculoso o adenopatía generalizada no ocurre. Sin embargo, hay muy poca literatura científica con respecto al riesgo creciente de TB congénita si las madres tienen TB resistente o infección concomitante del VIH⁵. Las madres que han completado el tratamiento antituberculoso antes del parto o que han recibido tratamiento durante al menos dos semanas antes del parto tienen escasas probabilidades de transmitir la enfermedad al recién nacido en comparación con las madres no tratadas^{5,13}. Los fármacos antituberculosos se encuentran seguros durante el embarazo excepto la estreptomycin que en el primer trimestre se debe evitar su utilización^{5,13,15,16}.

El sistema inmune del recién nacido es relativamente inmaduro lo que resulta en un mayor riesgo de progresión de la TB luego de la infección y mayor riesgo de enfermedad diseminada en comparación con otras edades.

Los recién nacidos de madres con TB presentan mayor riesgo de⁵:

- infección y enfermedad tuberculosa;
- parto prematuro y bajo peso al nacer;
- Óbitos y mortalidad neonatal

En el caso de co-infección VIH existe concomitantemente el riesgo de transmisión VIH de madre a hijo.

La TB congénita es la tuberculosis adquirida en el útero, a través de la diseminación hematógena a través de los vasos umbilicales, o en el momento del parto por aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado o secreciones cervico-vaginales. La TB congénita suele presentarse en las primeras 3 semanas de vida y la mortalidad es alta⁵.

Criterios diagnósticos: Cantwell et al propusieron en 1994 el diagnóstico de tuberculosis congénita en presencia de enfermedad tuberculosa comprobada y al menos uno de los siguientes hechos: 1) lesiones en el recién nacido durante la primera semana de vida 2) complejo hepático primario o granulomas hepáticos caseosos 3) infección tuberculosa de la placenta o del tracto genital materno y 4) exclusión de la posibilidad de transmisión postnatal mediante la investigación de contactos, incluyendo personal del hospital^{13,15}.

La TB neonatal es la tuberculosis adquirida después del nacimiento a través de la exposición a un caso infeccioso de TB, generalmente la madre, pero a veces otro contacto cercano.

A menudo es difícil distinguir entre TB congénita y neonatal, pero el abordaje es el mismo. Ambas formas se denominarán aquí **TB en el recién nacido**.

Tuberculosis en el recién nacido.

El neonato que presenta TB puede ser asintomático o presentar síntomas inespecíficos como letargo, fiebre, dificultad en la alimentación, bajo peso al nacer y escaso aumento de peso posnatal. Los signos clínicos también son inespecíficos y pueden incluir dificultad respiratoria, neumonía no resolutiva, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, distensión abdominal con ascitis o un cuadro clínico de “sepsis neonatal” con TB diseminada.

Se debe realizar Rx de Tx y recoger muestras para baciloscopías y Ge-

neXpert/MTB RIF, así como realizar FBC con LBA o aspirados traqueales en niños intubados. Se debe iniciar el tratamiento ante la sospecha de enfermedad, mientras se espera la confirmación bacteriológica por el riesgo elevado de progresión de la misma en el recién nacido.

El tratamiento de la tuberculosis congénita y neonatal es el mismo y debe ser realizado por pediatras de la CHLA-EP.

Se debe realizar una investigación completa de la madre en búsqueda de TB, y una vez confirmada por estudios bacteriológicos es importante conocer la sensibilidad a las drogas antituberculosas).

Los fármacos de primera línea y las dosis son las mismas que para tratar la tuberculosis en otras edades pediátricas. Las dosificaciones de los fármacos deben tener en cuenta el peso corporal y el aumento de peso, que pueden ser muy rápidos en lactantes pequeños. Los estudios de farmacocinética de drogas antituberculosas en recién nacidos, especialmente neonatos prematuros, son actualmente muy limitados^{5,13,16}.

No se recomiendan regímenes de tratamiento específicos para la tuberculosis congénita. El tratamiento incluye isoniacida, rifampicina, pirazinamida (pudiendo asociarse Amikacina)¹³ durante los dos primeros meses seguido de Isoniazida y rifampicina durante 6-12 meses^{5,13,16}.

El diagnóstico de TB debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la infección neonatal crónica en la que se constata una respuesta pobre a la terapia antimicrobiana así como de infecciones congénitas y neumonía atípica.

La clave más importante para el diagnóstico de TB neonatal es una historia materna de TB o infección por el VIH. Los puntos críticos de la historia materna incluyen la neumonía sin resolución, antecedente de tratamiento previo de TB, el contacto con un caso índice de TB y el inicio reciente del tratamiento de la tuberculosis^{5,15,16}.

Manejo del neonato asintomático expuesto a la tuberculosis materna.

La tuberculosis debe excluirse en un recién nacido de una madre con TB sospechada o confirmada. Ante un recién nacido asintomático con Rx de Tx normal, es fundamental determinar la infecciosidad materna y la susceptibilidad a los fármacos.

Aislamiento. No es necesario separar al recién nacido de la madre si ésta no tiene o no existe sospecha de TB-MDR^{5,40}. En el caso de TB sensible, si la madre aún no ha cumplido un mínimo de 15 días de tratamiento antituberculoso deberá utilizar mascarillas N95.

Sin embargo, cuando se sospecha o se confirma la tuberculosis en la madre de un recién nacido, ambos deben ser separados en la unidad neonatal tan pronto como sea posible para evitar que otros neonatos contraigan la infección^{5,16}.

Lactancia. Se recomienda la lactancia materna, excepto en caso de TB MDR o mastitis tuberculosa; la madre debe utilizar para amamantar una máscara N95 mientras esté bacilífera.

En relación a los fármacos antituberculosos más comúnmente utilizados, si bien se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades, no hay evidencia de que la concentración alcanzada determine efectos tóxicos o induzca resistencia a los medicamentos¹⁶.

Vacunación BCG. Durante los estudios de detección de la tuberculosis o de infección tuberculosa latente en el neonato, no se debe administrar BCG debido a que la vacuna interferirá con la interpretación de la PT.

En los neonatos asintomáticos nacidos de madres con TB, una vez que se ha descartado en ellos a enfermedad, deben recibir isoniacida (10 mg /kg) durante 6 meses. Deben ser monitoreados regularmente para detectar precozmente síntomas sugestivos de TB.

Si a los 6 meses el lactante permanece asintomático, se realiza PT¹. Si la PT es negativa se suspende la quimioprofilaxis, si es positiva y no hay evidencia de enfermedad se continúa hasta completar 9 meses.

La vacuna BCG puede administrarse luego de completar la quimioprofilaxis o al nacer junto con la isoniacida si no se puede asegurar el seguimiento^{5,13}.

PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN NIÑOS.

CONTACTOS DE ENFERMOS CON TB.

Todos los contactos menores de 15 años de pacientes con enfermedad tuberculosa cualquiera sea la localización y la categoría diagnóstica de la enfermedad, con o sin confirmación bacteriológica deberán ser estudiados con Prueba tuberculínica (PT) y RxTx.

Serán valorados por médico pediatra de la CHLA-EP al inicio y final de la quimioprofilaxis, y con su médico de referencia en forma mensual, evaluando: presencia de síntomas y/o signos de TB, adherencia y tolerancia a la quimioprofilaxis indicada y posibles efectos adversos a las

drogas. No está indicada la realización de hemograma o hepatograma en el control de tratamiento con isoniacida de forma sistemática. Se sugiere proseguir controles con pediatra tratante por lo menos durante 1 año, el cual evaluará la necesidad de realizar estudios y/o indicar quimioprofilaxis.

El esquema de control de contactos en niños en término generales es el que se aplica para los adultos. Se desarrolló en el capítulo 6, de “Guías de Manejo de la Tuberculosis, Uruguay, 2016”

Actuación ante contactos de pacientes con Tuberculosis Multidrogo-resistente (MDR).

Los contactos de pacientes con TB MDR deben ser controlados clínicamente durante un período mínimo de dos años y en el caso de desarrollar la enfermedad se debería iniciar tratamiento de acuerdo a las normas existentes en cada país para TB MDR³⁹.

El seguimiento debe ser individualizado y realizado por médico especializado de la CHLA-EP dado el alto riesgo de estos pacientes de desarrollar TB MDR.

No existe evidencia para iniciar tratamiento preventivo a los contactos con fármacos de segunda línea, independientemente de la resistencia a fármacos del caso índice^{5,39}.

CONTACTOS INSTITUCIONALES (centros educativos, recreativos, etc).

El riesgo de infección por *M. tuberculosis* de los contactos institucionales (centros educativos, recreativos, etc) dependerá de la forma de TB del caso índice (CI), de las horas de permanencia en el lugar y de las características del mismo.

Ante un caso de tuberculosis (niño, adolescente o adulto) que concurre a un centro educativo se realizará el estudio de contactos a estudiantes y docentes que comparten el salón de clases con el CI.

En todos los casos, el personal del Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNC-TB) aportará información sobre la enfermedad, formas de contagio y conductas a seguir en cada situación particular. Se debe realizar un registro de los niños que comparten el salón de clase en forma habitual (criterio general: 4 o más horas/diarias).

La conducta a seguir en relación al estudio de los contactos dependerá de la situación del CI y de los factores de riesgo de transmisión.

1. Caso índice con TB pulmonar y/o pleural: FORMAS TORACICAS

Se considerará el riesgo de transmisión.

ALTO RIESGO DE TRASMISIÓN	BAJO RIESGO DE TRASMISIÓN
Tuberculosis bacilífera	Lesión pulmonar mínima
Tuberculosis pulmonar cavitada o lesión pulmonar extensa	Adenopatías hiliares
	Complejo primario
	Pleuresía tuberculosa.

Conducta a seguir en los contactos de casos de **ALTO RIESGO**

- Prueba Tuberculínica (PT o PPD)
- Radiografía de tórax (Rx Tx)
- Baciloscopía (en caso de presentar tos productiva).

Se tomará la siguiente conducta:

- PPD igual o mayor a 5 mm y Rx Tx normal se iniciará tratamiento preventivo o quimioprofilaxis con isoniacida* por 6 meses. La dosis de isoniacida a indicar es: 7-15 mg/Kg/día (no superar 300 mg/día).
- PPD menor de 5 mm y Rx Tx normal: se iniciará tratamiento preventivo o quimioprofilaxis con isoniacida por 3 meses. Se repetirá PPD: si es negativo se interrumpe tratamiento y si es positivo (igual o mayor a 5mm), una vez descartada la enfermedad se proseguirá con isoniacida hasta completar 6 meses.

Conducta a seguir en los contactos de casos de **BAJO RIESGO**

- PPD
- Rx Tx.
- Baciloscopías (en caso de tos productiva)

Se tomará la siguiente conducta:

- PPD menor de 5 mm: control con pediatra tratante** y se repetirá PPD al 3º mes: si

PPD es menor de 5mm, continúa controles pediátricos habituales.

- PPD igual o mayor de 5 mm: se evaluará por pediatra de CHLA-EP para iniciar TITBL.

2. Caso Índice con FORMAS EXTRA-TORACICAS

- PPD

Se tomará la siguiente conducta:

- PPD menor de 10 mm: control con pediatra tratante**. En caso de presentarse síntomas sugestivos o dudas en la Rx Tx debe considerarse referirlo a pediatra de CHLA
- PPD **igual o mayor de 10 mm**, se indicará Rx de Tx. Si Rx de Tx es normal se iniciará quimioprofilaxis por pediatra de CHLA-EP.

VACUNA BCG

Se continúa recomendando la administración de la vacuna BCG a todos los recién nacidos previo al alta de la maternidad. Las situaciones en que se contraindica la vacunación son: 1) niños nacidos de madres infectadas por VIH (expuestos); la vacuna se administrará solamente en caso de descartar infección por VIH en el niño^{5,31}. Los niños infectados con VIH no serán vacunados con BCG. 2) peso menor a 2500 mg, administrando la vacuna una vez que se alcance dicho peso.

La vacuna BCG presenta aproximadamente un 80 % de eficacia para evitar la tuberculosis meníngea y miliar, por lo que se considera que su principal beneficio es prevenir las formas graves en el recién nacido y lactante. La eficacia para prevenir la TB pulmonar es muy variable, llegando en el mejor de los casos al 50%, por lo que tanto su indicación no está basada en evitar esta forma ni la transmisión en la comunidad^{1,5}. En caso de recién nacido de madre con TB en la gestación se debe administrar BCG una vez descartada la TB congénita, en forma simultánea con el inicio de la isoniacida o una vez completada la quimioprofilaxis^{5,13,16}.

CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN LA COMUNIDAD

El control de la tuberculosis implica acciones de salud pública, con todos los actores incluyendo la comunidad y personal de salud, mediante:

- La detección precoz, realizando la pesquisa de sintomáticos respiratorios y personas con riesgo de padecer TB.

- El tratamiento y curación de los casos detectados.
- La evaluación de los contactos de los casos.
- La vacunación BCG de los recién nacidos, antes de la semana de vida.
- La notificación de los casos sospechosos y/o confirmados.
- Educación y promoción de salud.

Bibliografía

1. Hoja de ruta para abordar la TB infantil: hacia cero muertes. Organización Mundial de la Salud, 2016 . I. Organización Mundial de la Salud. II.UNICEF. III. Center for Disease Control (U.S.). IV. International Union Against TB and Lung Disease. V. Stop TB Partnership. VI.USAID. ISBN 978 92 4 350613 5 (Clasificación NLM: WF 300) disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int)
2. Feigin, Cherry, Demler-Harrison, Kaplan. Tuberculosis, Pag 1426-1469. Text-book of Pediatrics Infectious Diseases 6th Edition
3. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS eds. Red Book 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th Edition Elk Grove Village,IL; American Academy of Pediatrics;2015 (830-831)
4. Guía para el equipo de salud Nro. 3 (2da. edición) Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación. Argentina ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X (en línea)
5. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd ed. WHO, 2014
6. Comisión honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis. Capítulo 1. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Uruguay. MSP. CHLA-EP, 2016
7. Comisión honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Tuberculosis. Epidemiología. Dr. Jorge Rodríguez De Marco . Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/programas-control-tuberculosis-informacion-cientifico-tecnica-estadisticas.php>
8. Comisión honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Informe año 2014. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/programas-control-tuberculosis-informacion-cientifico-tecnica-estadisticas.php>
9. Comisión honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. TB-situación-actual. Dra. Paula Laserra. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/programas-control-tuberculosis-informacion-cientifico-tecnica-estadisticas.php>
10. Pérez MC. La Salud Reproductiva de la Mujer y la Tuberculosis. Presentación en Reunión Regional OPS/OMS. Uruguay, 4 de abril de 2017.

11. Díaz E, Díaz I, Echart C, Tessier F, Tessier N, Pujadas M. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Uruguay: enero 2008 - diciembre 2014. An. Facultad Med. (Univ Repúb Urug). 2016;3(Supl 1):90-95.
12. Cardinal-Fernández P, Galiana A, Laserra P, Larrañaga E, Porteiro G, Montes De Oca O. Transmisión materno-fetal del bacilo de Koch en una paciente inmunocompetente admitida en una unidad de terapia intensiva con diagnóstico de shock séptico. Primer caso demostrado en Uruguay. Rev Méd Urug 2012;28(2):142-147.
13. Committee on Infections Diseases. American Academic of Pediatrics. Tuberculosis. In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book 2015 Report of the Committee on Infections Diseases, 30 th ed. Elk Grove Village, IL: American Academic of Pediatrics; 2015
14. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3º Ed. Mediterráneo, 2011
15. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido(I): epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita. An Pediatr (Barc). 2015;83:285.
16. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido(I): profilaxis y tratamiento. An Pediatr (Barc). 2015;83:286.e1-7 - Vol. 83 Núm.4 DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.01.01
17. Lalvani A, Sridhar S. BCG vaccination: 90 years and still so much to learn... Thorax 2010; 65: 1036-38
18. Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K, Kalangi S, Lescano AG et al. A prospective study of bacillus Calmette-Guerin scar formation and tuberculin skin test reactivity in infants in Lima, Perú. Pediatrics 2003; 112:e298
19. Black GF, Weir RE, Floyd S, Bliss L, Warndorff DK, Crampin AC, et al. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigen and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomized controlled studies. Lancet 2002; 359: 1393-401.
20. Almeida LM, Barvieri MA, Da Paixao AC, Cuevas LE. Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high Calmette-Guerin bacillus coverage. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20:1061-5.

21. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. Organización Mundial de la Salud, 2015. ISBN 978 92 4 354890 6 (Clasificación NLM: WF 200) disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int)
22. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18)
23. Mandalakas A, Detjen A, Hesselning A, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(8): 1018-1032
24. Stockdale AJ, Duke T, Graham S, Kelly J. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: What is the diagnostic accuracy of gastric aspiration for the diagnosis of tuberculosis in children? *J Trop Pediatr* 2010; 36:291-298
25. Chen N, Liu Y, et al. El lavado broncoalveolar combinado con la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en pacientes no bacilíferos. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(4):350-355.
26. Dinnes J, Deeks J, et al. A systematic review of rapid diagnostic test for the detection of tuberculosis infection. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 3.
27. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.
28. Nhu NT, Ha DT, Anh ND, et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF and MODS assay for the diagnosis of pediatric tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:31
29. Coitinho C, San Martín R, Mier C, Rodríguez R y col. Utilidad de la dosificación de adenosin deaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis pleural. Primera experiencia nacional. *Rev Med Urug* 2007; 23:19-24
30. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis. Capítulo 3. Contrera M. Diagnóstico de tuberculosis. CHLA-EP; 2016:31-40
31. 31. Ministerio de Salud Pública. Infección por Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Pautas para diagnóstico, monitorización y tratamiento antiretroviral. MSP, Uruguay 2014.

32. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
33. Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social Dirección General de Vigilancia de la Salud Dirección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control de la Tuberculosis Décimo Cuarta Edición - Paraguay, Marzo 2016
34. Normas técnicas para el control y la eliminación de la Tuberculosis. Programa Nacional para el control y la eliminación de la Tuberculosis. Subsecretaría de Salud Pública; División de Prevención y Control de Enfermedades. Chile, 2014
35. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. ATS/CDC/IDSA Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB. CID 2016:63
36. Nuevas perspectivas terapéuticas en tuberculosis. C. Peña M. y V. Farga C. Rev Chil Enferm Respir 2015; 31: 170-176
37. Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011, 55:5560- 5567.
38. Berti et al. Tuberculosis in childhood. A systematic review of national and international guidelines. BMC Infectious Disease 2014; 14(Suppl 1):S3.
39. Management of contacts of MDR-TB patients MJ. Van Der Werf, MW. Lan-gendam, A. Sandgren, D. Manissero. Int J Tuberc Lung Dis 16(3):288-296 2012
40. Mittal H, Das S and Faridi M. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. Indian J Med Res 140, July 2014, pp 32-39
41. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Weekly Epidemiological Record, 2007, 82:193-196

Capítulo 3

Tuberculosis y VIH.

Dra. Susana Cabrera

Importancia

La tuberculosis (TB) en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) contribuye a una significativa morbimortalidad. La infección por VIH es uno de los principales factores de riesgo para adquirir la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, así como para la progresión a una tuberculosis (TB) activa, que se estima en un 10% anual ⁽¹⁾.

La TB es la primera causa de hospitalización en pacientes con VIH, y la presencia de una infección por VIH en pacientes con TB aumenta significativamente la mortalidad ⁽²⁾.

El tratamiento de la TB latente para prevenir su progresión, la búsqueda activa de TB y su diagnóstico temprano y la instauración precoz del tratamiento antirretroviral (TARV) son medidas fundamentales para disminuir la incidencia de TB, la transmisión y la mortalidad asociada en personas con VIH.

El abordaje conjunto de los pacientes con TB y VIH impone un desafío no menor, ya que tradicionalmente se ha dado una respuesta clínica separada a ambas enfermedades. Está demostrado que las estrategias de respuesta integrada a nivel de servicios mejora significativamente los resultados en morbi-mortalidad ⁽³⁾.

Epidemiología

Según el último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia mundial estimada de TB en el 2014 fue de 9.6 millones de casos, siendo un 12% coinfectados con VIH. La mortalidad por TB en el mismo año fue de 1.5 millones de muertes, 26% eran coinfectados TB-VIH ⁽⁴⁾.

Las principales características de la situación de la co-infección de la TB-VIH en nuestro país se describen en el siguiente cuadro.

URUGUAY, 2014. Incidencia: 25,2/100.000 (857 casos)		
Co-infección VIH-TB	14%	Porcentaje sin variaciones en últimos años.
Letalidad en VIH-TB	30%	Letalidad elevada estable.
Serología para VIH en enfermos con TB	85,7%	El tamizaje para VIH en enfermos de TB es elevado.
Situación de VIH conocida previa a diagnóstico de TB	96%	Cobertura insuficiente del tratamiento de Infección tuberculosa latente y TARV.
Cobertura de TARV	51,1%	Cifra en ascenso en últimos años.

Fuente: Registro Nacional de Tuberculosis (CHLAEP)

PREVENCIÓN

Es necesario informar a los pacientes con VIH respecto a su mayor riesgo de TB y explicar la importancia de evitar la exposición a personas con tos o con la enfermedad. Alertar sobre la necesidad de consultar e informar al médico de referencia frente a la presencia de tos u otros síntomas sugerentes de infección respiratoria o infección sistémica.

Las salas de espera de atención a pacientes con VIH son ámbitos de potencial exposición a TB, por lo que las instituciones deben tomar las medidas administrativas y de prevención necesarias tales como educación del personal, etiquetas de tos y disponer de máscaras. Además de cumplir con las precauciones respiratorias para pacientes internados con sospecha o confirmación de TB pulmonar.

El tratamiento antirretroviral es también una medida que disminuye la incidencia de TB, especialmente cuando se instaura de manera temprana, aunque su beneficio se ha demostrado con cualquier nivel de CD4 ⁽⁵⁾. Sin embargo, el riesgo de TB permanece aumentado en pacientes con VIH aunque se encuentren bajo TARV ⁽⁶⁾.

Diagnóstico y Tratamiento de la infección tuberculosa latente

Los pacientes con VIH constituyen uno de los grupos de riesgo que tiene indicación de tamizaje y tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITBL) o quimioprofilaxis.

Una induración mayor o igual a 5mm en respuesta a la intradermorreacción de Mantoux o prueba de tuberculina (PPD: derivado proteico prurificado) se considera positiva para diagnóstico de ITBL en pacientes con VIH, aunque se debe tener en cuenta que la sensibilidad de esta prueba desciende en caso de inmunodepresión severa. Las pruebas de determinación de producción de interferón gamma (IGRA: interferon gamma release assay) no han demostrado superioridad en relación al PPD, debido a que también disminuyen su sensibilidad con $CD4 < 200$ cel/mL ⁽⁷⁾.

Existe una correlación baja a moderada entre los resultados del PPD e IGRA y hasta el momento no se ha demostrado una diferencia significativa en la predicción de desarrollar una TB activa en personas con resultados positivos ⁽⁸⁾.

Por estas razones, no existe una recomendación fuerte a favor de uno u otro, instándose a los países que la elección del método a usar para diagnóstico de ITBL esté guiada por la accesibilidad ⁽⁹⁾.

El tratamiento de la ITBL ha demostrado su mayor beneficio en pacientes con VIH, cuando la prueba de tuberculina es positiva. En estos casos reduce el riesgo de TB en 62% y el riesgo de muerte en 26%. En un reciente meta-análisis se observó un leve efecto protector sobre los pacientes con PPD negativo pero que no llegó a ser significativo ⁽¹⁰⁾.

Las recomendaciones para la realización de terapia preventiva de TB varían según la situación epidemiológica y recursos de los países ⁽¹¹⁾.

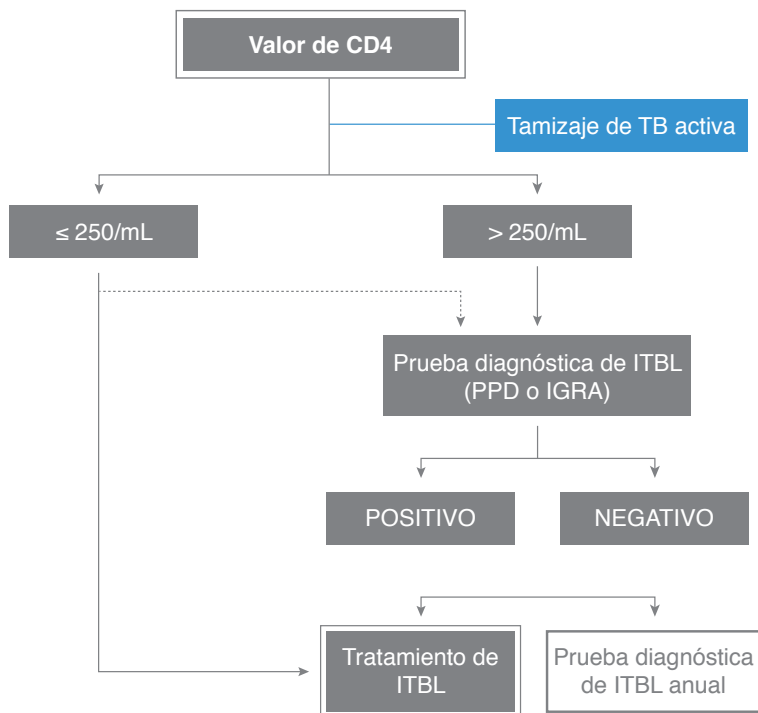
En el caso de países de incidencia de TB baja a moderada -como Uruguay - se continua priorizando la realización de test para diagnóstico de ITBL y si éste es positivo indicar profilaxis (tratamiento de ITBL).

La mayor tasa de falsos negativos en pacientes con mayor inmunodepresión, hace que deba considerarse la profilaxis en pacientes con VIH con recuentos de CD4 menores a 200-250 cel/mL, independientemente del resultado del PPD. Esta recomendación es más fuerte si el paciente asocia otro factor que aumente el riesgo de ITBL como: contacto con BK, TB previa, reclusión, diabetes, hemodiálisis, uso de inmunosupresores (especialmente anti TNF), uso de drogas ilegales, situación de calle. De estar disponible, en pacientes con $CD4 > 250$ cel/mL, se recomienda el screening de ITBL mediante PPD o IGRA.

Es fundamental, antes de indicar un tratamiento de ITBL, descartar TB activa.

A continuación se muestra el flujograma de diagnóstico y tratamiento de ITBL.

Flujograma para diagnóstico y tratamiento de ITBL en pacientes con VIH.



En la evaluación de la indicación de ITBL también debe considerarse la realización de una radiología de tórax. Anormalidades que sugieran una TB previa, en un paciente asintomático, independientemente del resultado de la prueba diagnóstica, es indicación de quimioprofilaxis.

La duración del tratamiento de la ITBL ha sido discutido: INH por un mínimo de 6 meses o los regímenes de 9 a 12 meses, los cuales si bien pueden ser más eficaces tienen mayor tasa de abandonos. También pueden utilizarse regímenes con rifampicina con elevada eficacia, aunque por la mayor interacción con fármacos ARV se sugiere solo como alternativa.

En la siguiente tabla se muestran regímenes recomendados en nuestro medio.

Tabla 1. Regímenes recomendados de terapia de ITBL

	Régimen	Dosis	Comentarios
De elección	isoniacida	300 mg/día vo, 6 meses	Agregar pridoxina 25-50mg/día
Alternativos	rifampicina	600 mg/día vo, 4 meses	Considerar interacción con ARV De preferencia, DOT (terapia directamente observada)

CONSIDERACIONES: En quienes hayan completado la quimiopprofilaxis, esta sólo se repetirá si presentaran contacto estrecho con una persona con TB activa una vez finalizado el primer tratamiento

En todo paciente debe evaluarse la presencia de hepatitis crónicas (B o C) y se recomienda contar con un hepatograma basal. Las recomendaciones de evaluación basal y monitoreo se describen en el capítulo 4 de *Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis, Uruguay 2016*.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La enfermedad tuberculosa o tuberculosis activa puede presentarse en personas con VIH como resultado de una primoinfección o por reactivación de una infección latente siendo este último el mecanismo predominante.

La forma de presentación más frecuente en personas coinfectadas es la respiratoria, sin embargo, las formas extrapulmonares son más frecuentes respecto a la población general: ganglionar, sistema nervioso central, hepática, ósea, urinaria o diseminada. En más del 50% de los casos la afectación compromete más de un parénquima y, hasta en un 40% se describe la afectación pulmonar concomitante.

La presentación clínica depende del grado de inmunodepresión. Cuando los valores de CD4 son ≥ 350 cel/mL la TB se presenta de manera similar a la TB de personas no infectadas con VIH, mientras que las formas de presentación atípica y diseminada suelen presentarse con valores menores a 200 cel/mL.

En estas formas la signo-sintomatología puede ser escasa, por lo que en la práctica clínica es necesario tener un alto grado de sospecha. En general, predomina la fiebre, descenso de peso, astenia, con escasa expresión respiratoria, excepto en las formas avanzadas.

Los signos y síntomas respiratorios inespecíficos hacen necesario el planteo de diagnósticos diferenciales con otras infecciones oportunistas (IOs) como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, micosis con compromiso pulmonar y mas alejado *Nocardia*, *Rhodococcus equi*.

En las formas de presentación extrapulmonar, se destacan:

- Ganglionar. El compromiso puede ser superficial y/o profundo, con adenomegalias con características inflamatorias que tienden a formar conglomerados. Las imágenes pueden ser características aunque no patognómicas con centro hipodenso debido a la necrosis central. El diagnóstico requerirá de la demostración del bacilo en las muestras, idealmente cultivo, aunque también en la muestra se realizará tinción y PCR (GeneXpert) las cuales orientarán rápidamente a la etiología, así como el hallazgo de granulomas con necrosis. Las muestras pueden ser obtenidas por punción aspiración con aguja fina y/o biopsia ⁽¹²⁾. La primera de mayor accesibilidad y rapidez, mientras que la biopsia puede ser necesario para descartar diagnósticos diferenciales.
- Pleural. Se presenta como un derrame pleural unilateral sin compromiso parenquimatoso como forma de presentación de TB post primaria temprana. También puede presentarse en formas de reactivación de la TB con afectación parenquimatosas. El líquido es un exudado con celularidad linfocítica. Además de las muestras para diagnóstico microbiológico, debe realizarse determinación de adenosin deaminasa (ADA), la cual mantiene la misma sensibilidad y especificidad aún con bajo recuento de CD4. ⁽¹³⁾
- Abdominal. Existen diferentes formas que van desde la presentación hepática aislada, el compromiso de peritoneo y ganglios, esplénico y del tubo digestivo. Los hallazgos clínicos son: hepatomegalia (difusa o nodular), dolor abdominal, ascitis, ictericia, diarrea, fiebre de origen desconocido y muchas veces existe compromiso pulmonar asociado. En el hepatograma se puede observar elevación de fosfatasa alcalina y GGT, mas raramente se elevan enzimas hepáticas y bilirrubinas. Las imágenes (ecografía y TC) revelan alteraciones en una elevada proporción de pacientes, hasta 88%. La biopsia hepática puede tener un buen rendimiento diagnóstico debiendo enviarse muestras para diferentes procedimientos (PCR, cultivo, anatomía patológica) ⁽¹⁴⁾. Si existe ascitis, esta suele ser un exudado con celularidad linfocítica, y allí debe realizarse también diferentes técnicas diagnósticas: tinciones para identificación de bacilos en el directo, cultivo, PCR y ADA.
- Meningoencefalitis: se presenta con clínica subaguda de forma grave con elevada mortalidad, a veces acompañada de compromiso de pares craneanos y signología focal. El líquido cefa-

lorraquídeo (LCR) suele ser claro, con celularidad aumentada a predominio linfomononuclear, hiperproteíorraquia y glucosa muy descendida. Es importante para aumentar el rendimiento de las pruebas diagnósticas obtener un volumen de LCR suficiente-idealmente por los menos 5 ml. En los estudios de imagen puede verse realce meníngeo y menos frecuentemente imágenes con realce anular correspondientes a tuberculomas.

- Diseminada. Es la forma de presentación más habitual en los pacientes con profunda inmunodepresión. Puede manifestarse por un síndrome febril prolongado asociando o no a hepatoesplenomegalia, compromiso miliar pulmonar, pancitopenia, diarrea, etc.

DIAGNÓSTICO

En todo paciente con VIH se debe realizar el tamizaje de TB activa en la primera consulta y por lo menos anualmente en la evolución. En pacientes con VIH, la presencia de tos de cualquier duración - más que la tos subaguda o crónica - fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso tiene una aceptable sensibilidad para el diagnóstico de TB activa (sensibilidad 79%, especificidad 49.6%), así como la ausencia de cualquiera de éstos síntomas tiene un elevado valor predictivo negativo para excluir el diagnóstico de TB activa (90%). La presencia de tos de cualquier duración mas uno de los otros síntomas, aumenta la sensibilidad a un 97% ⁽¹⁵⁾.

El siguiente paso en el algoritmo diagnóstico cuando existe la sospecha clínica de TB pulmonar es realizar una radiología de tórax (RxTx), baciloscopias y GenX-pert MTB/RIF, como se describe mas adelante.

En las formas de presentación extrapulmonares las muestras serán tomadas de los sitios afectados y siempre será realizada RxTx, aún en ausencia de síntomas respiratorios.

La imagen en la radiología de tórax (RxTx) es variable según el grado de inmunodepresión del paciente, observándose imágenes mas típicas en pacientes con inmunidad relativamente conservada e imágenes atípicas e incluso normales (14%-40%) en pacientes con severa inmunodepresión.

La tomografía computada (TC), en tórax puede presentar los hallazgos descritos como imagen de “árbol en brote”. También se describen con frecuencia adenopatías con centro hipodenso (necrótico) como características aunque no patognomónicas, tanto en mediastino como a nivel abdómino-pélvico. En abdomen también suelen encontrarse hepatomegalia y/o esplenomegalia con o sin nódulos hipodensos, ascitis y engrosamiento de pared de colon por lo cual se recomienda estudiar con TC.

Diagnóstico microbiológico

Cuanto mayor sea la inmunodepresión del paciente resultará más difícil llegar al diagnóstico de TB, dado que las presentaciones suelen ser paucibacilares. Se ha demostrado, que un menor recuento de CD4 se asocia significativamente con imposibilidad de un diagnóstico microbiológico de enfermedad tuberculosa, hecho que se ha confirmado en nuestro medio ⁽¹⁶⁾. En estos pacientes, cuyo cuadro puede ser grave, suele ser necesario una búsqueda exhaustiva con exámenes que se realizan de manera simultánea ya que no es posible seguir un algoritmo secuencial de diagnóstico.

El “patrón oro” (gold standard) para el diagnóstico de TB es el cultivo de la micobacteria. Sin embargo, la confirmación microbiológica no debe retrasar el inicio del tratamiento en pacientes con alta sospecha clínica especialmente en pacientes graves. En pacientes con VIH, se describe entre 40% y 60% de TB con baciloscopias negativas en esputo ⁽¹⁷⁾.

Las muestras a estudiar dependen de la localización y presentación clínica: esputo, lavado bronquiolo-alveolar (LBA), líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, sangre, aspirado de médula ósea, punción aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos (PAAF), biopsia (pleural, hepática, ganglionar), orina.

El GeneX-pert MTB/RIF, técnica rápida de biología molecular, es recomendado de inicio para diagnóstico de TB pulmonar en personas con VIH. La sensibilidad y especificidad en muestras respiratorias reportada en una revisión sistemática fue de 89% (rango 85%-92%) y de 99% (rango 98%-99%) respectivamente. En pacientes con VIH con directo negativo y cultivo negativo la sensibilidad cayó a 61% (40%-81%). En muestras extrapulmonares se han reportado sensibilidades variables: líquido pleural 27%-44%; linfadenitis 71%-88% y líquido cefalorraquídeo 85% ⁽¹⁸⁾.

Existen otros test directos o indirectos para diagnóstico de TB, algunos de ellos con resultados promisorios. Uno de los cuales es la detección urinaria de lipoarabinomano (lipopolisacárido de la pared celular de *M. tuberculosis*). Este es un método rápido (“point of care”) con elevada especificidad y sensibilidad con elevada especificidad y sensibilidad, aunque varía según el recuento de CD4. A menor recuento de CD4 mejora la sensibilidad lo que lo hace un test apropiado para diagnóstico rápido en pacientes con peor pronóstico. También se ha descrito como predictor de mortalidad ⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO DE LA TB

Es de fundamental importancia el inicio precoz del tratamiento antituberculoso, dado que el retraso en el mismo se asocia con mayor mortalidad.

En pacientes severamente inmunodeprimidos y/o graves con clínica compatible, debe considerarse el inicio del tratamiento empírico anti-TB, sin esperar el resultado de los estudios para orientación-confirmación etiológica, que en estos casos deberán ser exhaustivos como fue previamente referido.

El tratamiento comparte los mismos principios, fármacos, y forma de administración que el tratamiento de la TB en las personas no infectadas por VIH.

Para la posología y duración de la fase de continuación con INH mas RFP, se debe considerar la localización de la enfermedad y el riesgo de recaída. Regímenes mas prolongados en pacientes sin TARV son mas efectivos, sin embargo el no inicio de TARV debería constituir una situación excepcional ^(20, 21).

No parece haber diferencias en eficacia entre regímenes de tres veces a la semana o diarios en la fase de continuación, cuando se realiza bajo condiciones de DOT. Existe evidencia de menor tasa de recaídas y de surgimiento de resistencia a RFP intratratamiento respecto a regímenes de dos veces a la semana ⁽²²⁾.

Para la fase de continuación, se recomienda:

- Posología 3 veces/semana o diaria (5 a 7 días).
- En pacientes con TB pulmonar con bajo riesgo de recaída (sin cavitación, con cultivo negativo a los 2 meses de tratamiento, con CD4 > 100 cel/mL y bajo TARV) la fase de continuación puede realizarse por 4 meses, con dosis 3 veces/semana o diaria (5 a 7 días).
- En el resto de las presentaciones clínicas o con riesgo de recaídas se recomienda prolongar la fase de continuación al menos 7 meses, con dosis 3 veces/semana o diaria (5 a 7 días).

Tabla 2. Tratamiento de TB en VIH: Primer episodio de TB pulmonar, pleural, ganglionar y miliar.

Fase	Fármacos	Posología y tiempo de tratamiento
Fase intensiva	HRZE	Diario, 2 meses
Segunda fase	HR	Diario o 3 veces/semana 7 meses
		Sin pérdida de dosis y sin factores de riesgo de recaída: Diario o 3 veces/semana, 4 meses
H: isoniacida. R: rifampicina. Z: pirazinamida. E: etambutol.		

El tratamiento de la TB extrapulmonar no difiere del que se recomienda para la TB en personas no infectadas por VIH, inclusive con respecto del uso de corticoides.

TB multi-resistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR)

La asociación entre TB resistente y VIH es dudosa, con resultados contradictorios en revisiones sistemáticas y metaanálisis ⁽²³⁾.

El tratamiento de la TB resistente en personas con VIH comparte los principios de la TB MDR. En pacientes con VIH parece mejorar el pronóstico el uso concomitante de TARV. El manejo de las interacciones y toxicidades es particularmente complejo debido a las drogas que se utilizan es los esquemas para TB MDR ⁽²⁴⁾.

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como terapia preventiva asociada

El TMP-SMX reduce de manera significativa la mortalidad en pacientes con TB y VIH y se suma al efecto del TARV. Sin embargo no está claro este beneficio en pacientes con VIH con recuento de CD4 mayor a 200 cel/mL ⁽²⁵⁾. En nuestro país, se recomienda su indicación en pacientes con TB y VIH donde se desconoce el nivel de CD4 o en aquellos con un valor ≤ 200 cel/mL. Luego de iniciado el TARV, con 3 meses de CD4 > 200 cel/mL y carga viral indetectable puede suspenderse.

Efectos Adversos

Se han identificado como factores de riesgo vinculados a toxicidad por antituberculosos: edad mayor a 35 años, alcoholismo, hepatopatía cró-

nica, coinfección con HCV y/o HBV. En pacientes con VIH la mayoría de los estudios han reportado mayor incidencia de toxicidad, especialmente hepática, vinculada al uso concomitante de tratamiento anti TB y TARV ⁽²⁶⁾.

Si bien existen diferentes formas de reintroducción de las drogas, una opción es la recomendada en el capítulo 5 de *Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis*, Uruguay 2016.

Las reacciones adversas como reacciones de hipersensibilidad y falla renal se solapan y pueden ser producidas por fármacos anti TB como ARV y el uso concomitante de cotrimoxazol. De especial relevancia es la toxicidad renal por tenofovir disoproxil fumarato (TDF), la toxicidad tubular inducida por RFP y la toxicidad por aminoglucósidos (AG) cuando son utilizados como terapia de segunda línea o alternativa. Se recomienda evitar, en lo posible, la asociación TDF y AG.

Un empeoramiento clínico con fiebre puede verse luego de una mejoría inicial y esto puede deberse a un Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) debido a la propia TB o por el TARV.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL en PACIENTE CON TB ACTIVA

Oportunidad para el inicio

El tratamiento antirretroviral (TARV) debe ser iniciado luego del anti TB, aunque el tiempo de inicio variará con la situación clínica e inmunológica del paciente. El TARV mejora el pronóstico de los pacientes con TB, especialmente en aquellos severamente inmunodeprimidos, y mejora la respuesta al anti-TB. Se ha demostrado beneficio sobre la supervivencia especialmente en pacientes con recuento de CD4 < 50 cel/mL que inician TARV en las 2 primeras semanas de tratamiento anti TB ⁽²⁷⁾.

En el caso de la meningoencefalitis tuberculosa la escasa evidencia que existe muestra mayor tasas de mortalidad y efectos adversos con el inicio temprano del TARV. En este caso se decidirá de acuerdo a la situación clínica, no siendo recomendable antes de las dos semanas, y en acuerdo con expertos.

De acuerdo al estado del conocimiento actual, en la tabla se muestra las recomendaciones de inicio de TARV en pacientes con VIH y TB según el valor de CD4.

Tabla 3. Recomendaciones para el tiempo de inicio de TARV según nivel de CD4

Recuento de CD4+ (cel/mL)	Inicio de TARV post inicio anti TB	Comentarios
≤50	2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Comenzar una vez comprobada la tolerancia • Reduce riesgo de muerte y de progresión a SIDA • Mayor riesgo de desarrollar SIRI
50-200	4 - 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Al mejorar la inmunidad contribuiría a mejorar la respuesta • El inicio debe ser mas precoz en pacientes con repercusión general intensa y mas gravemente enfermos
> 200	8 - 12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce las interacciones farmacológicas

El abordaje terapéutico de los pacientes con TB y VIH, siempre es complejo tanto por las interacciones entre fármacos, potencialidad de efectos adversos y toxicidades solapadas y el riesgo de SIRI.

Esquemas de TARV recomendados de inicio

Una de las dificultades principales en el manejo concomitante de estas dos enfermedades son las complejas interacciones de las rifamicinas con los antirretrovirales. La rifampicina tiene un efecto inductor en las enzimas que metabolizan los fármacos antirretrovirales, haciendo caer las concentraciones de estos últimos y por lo tanto disminuyendo su eficacia. Este efecto es menos evidente sobre los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) y varios estudios clínicos demuestran su eficacia sin necesidad de modificar las dosis. La eficacia está mejor demostrada con regímenes basados en efavirenz (EFV), ya que las concentraciones de nevirapina (NVP) parecen descender de manera mas significativa y esto asociarse a mayor tasa de fallas cuando se asocia a rifampicina, especialmente cuando la NVP se introduce en dosis creciente. El uso de un régimen en base a EFV constituye el estandar de cuidados en pacientes que recibirán su primer TARV. En caso de contraindicaciones para el uso de EFV, NVP es una alternativa aceptable, y esta debe iniciarse a dosis plena en pacientes con CD4 ≤ 250/mL y no en dosis escalonada ⁽²⁸⁾.

En pacientes que no toleran un INNTR el uso de inhibidores de la integrasa (INI) es la alternativa mas razonable. Existe interacción entre RFP y raltegravir (RAL) por lo que se recomienda la duplicación de la dosis de RAL. Si bien algunas evidencias señalan que utilizar dosis estándar de RAL no tiene un impacto negativo en la supresión viral, son necesari-

rios mas estudios para cambiar la recomendación ⁽²⁹⁾.

Estudios farmacocinéticos en individuos sanos muestran que podría ser necesario duplicar la dosis de dolutegravir utilizado concomitante con RFP ⁽³⁰⁾.

El uso concomitante de RFP e inhibidores de la proteasa (IP) disminuye significativamente las concentraciones de los últimos. Si bien esto puede corregirse utilizando dosis “super boosted”, la tasa de efectos adversos hacen que esta combinación sea poco recomendable y solo se considere en casos de no existir alternativas en pacientes con resistencia previa a las otras familias.

Tabla 4. Tratamiento antirretroviral de primera línea en pacientes con TB.

Tratamiento		Dosis
De elección	TDF/FTC/EFV ⁽¹⁾	300mg/200mg día + 600mg día
Alternativo	AZT/3TC + EFV	300mg/150mg c/12hs + 600mg día
	TDF/FTC + NVP	300mg/200mg día + 200mg c/12hs
	AZT/3TC + NVP	300mg/150mg c/12hs + 200mg c/12hs
	TDF/FTC + RAL	300mg/200mg día + 800mg c/12hs

⁽¹⁾ TDF/FTC (tenofovir/emtricitabina) presentación co formulada análoga a la asociación TDF + 3TC (tenofovir + lamivudina)

Reconstitución inmune

Se reconocen dos formas de síndrome de reconstitución inmune (SIRI):

- SIRI desenmascarador: la tuberculosis se manifiesta después del inicio del TARV
- SIRI paradójico: se produce un deterioro clínico de los pacientes con TB luego de una mejoría inicial y luego de la introducción del TARV

Está descrito la reacción paradójica por la propia TB en pacientes sin VIH, siendo mas frecuente en pacientes con VIH ⁽³¹⁾.

Se reconocen como factores de riesgo de SIRI en pacientes con TB y VIH

- Recuento de CD4 < 50 cel/mL
- Inicio precoz del TARV

- Aumento del recuento de linfocitos CD4 tras el inicio del TARV
- Alta carga viral basal del VIH
- Gravedad de la TB

Desde el punto de vista clínico el SIRI es un empeoramiento del cuadro clínico inicial, con reaparición de fiebre y otros síntomas o aparición de compromiso de órganos no evidentes clínicamente al inicio. Lo más característico es el agrandamiento de ganglios linfáticos, pero también puede expresarse con agravación de infiltrados pulmonares, aparición de tuberculomas, hepato y/o esplenomegalia con formación de abscesos, derrames serosos, nefritis granulomatosa e insuficiencia renal, radiculomielitis, entre otras. La duración suele ser de aproximadamente un mes, aunque a veces puede extenderse varios meses.

En presencia de SIRI deben continuarse tanto el TARV como el tratamiento anti TB. Cuando las manifestaciones de SIRI son leves a moderados pueden ser tratadas con antiinflamatorios no esteroideos. En los pacientes con SIRI moderado-grave, se ha demostrado que el uso de corticoides produce menos ingresos y procedimientos invasivos por SIRI sin presentar efectos adversos ni determinar mayor riesgo de infecciones oportunistas ⁽³²⁾.

La pauta estudiada y recomendada es:

- Prednisona 1.5mg/kg/día 2 semanas, seguido de
- Prednisona 0.75mg/kg/día 2 semanas

Aunque el tiempo de corticoides no está bien definido, ya que existe un riesgo de recaídas con su suspensión.

Bibliografía

1. Haas MK, Daley CL. Mycobacterial Lung Disease Complicating HIV Infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37:230-42
2. Ford N, Mattelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2016; 19: 20714 <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.19.1.20714>
3. Kerschberger B, Hilderbrand K, Boulle AM, Coetzee D, Goemaere E, De Azevedo V, Van Cutsem G. (2012) The effect of complete integration of HIV and TB services on time to initiation of antiretroviral therapy: a before-after study. *PLoS ONE* 7(10): e46988. Doi:10.1371/journal.pone.0046988
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
5. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, Getahun H, Dye C, Sculier D, et al. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 2002; 9(7): e1001270
6. Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2009; 23: 1717-25
7. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 53: 230-38
8. Mandalakas AM, Hesselning AC, Chegou NN, Kirchner HL, Zhu X, Marais BJ, et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 417-23
9. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Abdel Aziz M, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-76
10. Ayele HT, Mourik MSMv, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE* 2015; 10(11): e0142290
11. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015; 373:808-22

12. Cabrera S, Ortega V, Medina J, Gualco G, Viola M, Pérez G, et al. Validación de la punción aspiración con aguja-fina (PAAF) en el diagnóstico de linfadenitis tuberculosa en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Rev Med Urug* 2009;25: 157-167
13. Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine Deaminase Activity is a sensitive marker for the diagnosis for tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts. *PLoS ONE* 2008; 3(7): e2788
14. Hickey AJ, Gounder L, Moosa MY, Drain PK. A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 209
15. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data metaanalysis of observational studies. *PLoS Med* 2011; 8 (1):e1000391
16. Cabrera S, Medina J, Salaberryborda A, Librán M, González H, Savio E. Dificultad en el diagnóstico de tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y variables que determinan el inicio de un tratamiento empírico antituberculoso. *Rev Med Urug* 2007; 23: 164-72
17. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection of AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007; 369:2042-49
18. World Health Organization. Tuberculosis Diagnostics Xpert MTB/RIF Test. 2013. Disponible en: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/
19. Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM, Steingart KR. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 10;5:CD011420.
20. Ahmad KF, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and metanalysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1154-63
21. Wang J-Y, Sun H-Y, Wang J-T, Hung C-C, Yu M-C, Lee C-H, Lee L-N. Nine- to twelve-month anti-tuberculosis treatment is associated with a lower recurrence rate than 6-9 month treatment in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: a retrospective population-based cohort study in Taiwan. *PLoS ONE* 2015; 10(12):e0144136
22. Narendran G, Menon PA, Venkatesan P, Vijay K, Padmapriyadarsini C, Ramesh Kumar S, et al. Acquired rifampicin resistance in thrice-weekly antituberculosis therapy: impact of HIV and antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1798-804.

23. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadglin S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(1):e82235
24. Umanah T, Ncayiyana J, Padanilam X, Nyasulu PS. Treatment outcomes in multi-drug resistant tuberculosis-human immunodeficiency virus co-infected patients on anti-retroviral therapy at Sizwe Tropical Disease Hospital Johannesburg, South Africa. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15: 478
25. Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire JH, Zumla A. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337:a257
26. Marks DJ, Dheda K, Dawson R, Ainslie G, Miller RF. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *Int J STD AIDS* 2009; 20:339-345
27. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 2015; 163:32-39
28. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, Marzan F, Ive P, Hogg E, et al. Adult AIDS Clinical Trials Group A5221 Study Team: Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS clinical trials group A5221 STRIDE study. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 586-593
29. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:459-67
30. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62:21-27
31. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:251-261
32. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24:2381-2390

Capítulo 4

Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos no VIH: enfermedad autoinmune, reumatológica e inflamatoria intestinal.

Dra. Graciela Pérez Sartori.

Las patologías autoinmunes tales como Artritis Reumatoidea, Espondilitis Anquilosante, Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, entre otras, requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores y frecuentemente biológicos tales como bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF) y/o deplecionadores de linfocitos B como Rituximab. Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora como corticoides, Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME: metotrexate, leflunomida, etc) o biológicos anti TNF (adalimumab, infliximab, etanercept, etc) muestran un riesgo elevado de desarrollar tuberculosis (TB); ya sea por reactivación de una infección latente como por progresión de una infección primaria. Además dichas enfermedades per se aumentan el riesgo de TB; por ejemplo la Artritis Reumatoidea aumenta al doble el riesgo respecto a la población general¹⁻³. Estos pacientes suelen presentar más frecuentemente formas diseminadas y extrapulmonares de TB. Es fundamental tener presente la búsqueda de infección tuberculosa latente (ITBL) y realizar quimioprofilaxis así como tener un alto índice de sospecha de TB para diagnosticar y tratar una enfermedad activa rápidamente.

Riesgo de tuberculosis

Corticoides y FAME

Brassard et al encontraron en una cohorte de pacientes en Canadá de 24.282 pacientes portadores de Artritis Reumatoidea tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), corticoides y AINE que la incidencia de TB era significativamente mayor que en la población general 45,8/100.000 pacientes año versus 4,2/100.000.²

Tabla 1. Riesgo relativo de desarrollar tuberculosis (TB) según las drogas a las que esta expuesto el paciente. ²

	RR
Corticoides *	2.4
Metotrexate	3.4
ciclosporina	3.8
Leflunomida	11.7

El riesgo asociado a los corticoides aumenta cuando la dosis usada es mayor a 15 mg día de prednisona o equivalente por tiempo prolongado ⁴.

Biológicos anti TNF

Se ha demostrado un claro aumento del riesgo de TB en pacientes tratados con fármacos bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral en ensayos clínicos, estudios post comercialización y en datos de los registros nacionales-internacionales como BIOBADA entre otros.

Los fármacos anti TNF interfieren con la respuesta innata y adaptativa que es esencial para contener la infección en los granulomas. ⁴

El Infliximab es el agente anti-TNF que se asocia con mayor riesgo de TB, debido probablemente a que produce un bloqueo completo del TNF. El etanercept es el que confiere menor riesgo dentro de los anti TNF. ^{1,3}

Se encontró para el infliximab una tasa de incidencia media de TB de 284.5 por 100.000 personas año, para el adalimumab 203 por 100.000 personas año y para el etanercept 85.5 por 100.000 personas año. ³

El riesgo de TB depende, además, de otros factores de riesgo individuales y epidemiológicos como son: edad (adultos mayores), patología de base (AR riesgo doble que población general), malnutrición, exposición (trabajador de salud, trabajador en hospicio, reclusión, contacto familiar), ser procedente de un país con incidencia media-alta, radiografía de tórax sugestiva de lesiones secuelas y presencia de otra enfermedad inmunosupresora (ej: VIH).

Espectro clínico de tuberculosis (TB) en pacientes tratados con biológicos

En estos pacientes son más frecuentes las formas extrapulmonares (hasta en el 65% vs 17.5% en la población general), viéndose formas diseminadas hasta en el 25% de los pacientes. Las formas extrapulmonares de TB determinan dificultad y retardo diagnóstico y por ende de tratamiento.^{1,5}

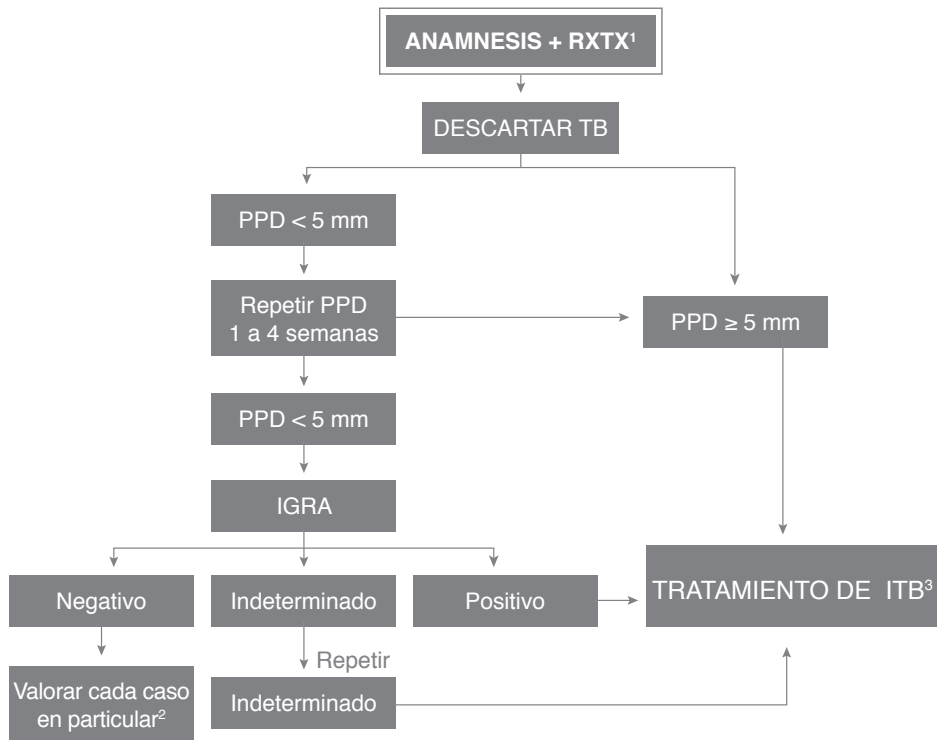
Tamizaje previo al uso de drogas inmunosupresoras

Debido al riesgo aumentado de presentar TB es necesario realizar tamizaje a los pacientes que recibirán inmunosupresores destinado a excluir TB y detectar ITBL.⁶⁻⁸

En caso de detectar ITBL se debe iniciar quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg día durante 9 meses y esperar al menos 1 mes desde el inicio de la misma para iniciar fármacos biológicos. En caso de otros inmunosupresores se puede considerar el inicio de los mismos a dosis bajas simultáneamente con la quimioprofilaxis.

Actualmente, la mayoría de las guías y consensos recomiendan el uso de un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la ITBL que incluye el uso conjunto de PPD e IGRAs.

De acuerdo a la evidencia actual y la disponibilidad de los mismos sugerimos el siguiente esquema:



Aclaraciones:

1 - en caso de dudas en RX sobre lesiones sugestivas de TB, el paciente debe ser valorado por especialista (neumólogo/infectólogo) para ampliar estudios, por ejemplo tomografía computada.

2 - PPD menor de 5 e IGRA negativos, se debe valorar:

- riesgo de exposición del paciente a TB previa o actual (ej: precedente de cárceles, instituciones cerradas, trabajadores de la salud, consumidores de drogas, etc)
- situación actual de inmunosupresión por patologías o fármacos.
- severidad de la inmunosupresión futura: Se sugiere consulta con infectólogo y/o neumólogo.

En caso de NO indicar TITBL, observar en evolución para detección precoz de síntomas.

3 - La duración del tratamiento de ITBL difiere según el grupo de inmunosuprimidos al que pertenece el paciente.

Si bien este algoritmo está claramente establecido para pacientes que recibirán anti TNF, también es necesario su aplicación para otros fármacos inmunosupresores.

Para ello es necesario:

- a. Realizar historia clínica completa dirigida a valorar signo sintomatología de tuberculosis actual y/o riesgo de tuberculosis: haber estado privado de libertad, contacto familiar, trabajador de la salud, antecedentes de TB previa, tratamientos y quimioprofilaxis recibida
- b. Realizar Radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa y buscar signos radiográficos concordantes con una antigua infección tuberculosa
- c. Realizar tamizaje con prueba de tuberculina con booster e IGRA.^{8-13.}

PPD: Se considera positiva a una reacción igual o mayor a 5 mm en estos pacientes. Si es menor a 5 mm no descarta tuberculosis latente dado que la propia enfermedad puede determinar anergia y además muchos pacientes ya están recibiendo corticoides o metotrexate al momento de realizar la prueba. Cuando es negativa debe realizarse otra prueba de tuberculina entre 1 a 4 semanas.

Idealmente, si el PPD es negativo, se debe realizar una prueba IGRA (ensayo de liberación de interferón gamma) basadas en la liberación de TNF γ luego de la exposición al antígeno de tuberculosis (QuantiFERON Gold in tube QTF-GIT y T-SPOT.TB). Esto se justifica en que puede ser útil para desenmascarar los casos de anergia dado que el test de quantiferón presenta una mayor especificidad y un bajo porcentaje de resultados indeterminados.^{8-11.} Si bien en inmunosuprimidos las respuestas al IGRA se ha visto que están reducidas respecto al inmunocompetente, con una mayor proporción de indeterminados.¹²

Se debe realizar quimioprofilaxis en todas las siguientes circunstancias:

- Resultado positivo de cualquiera de los dos test: IGRA o PPD
- Si el PPD fuera anérgico y el IGRA indeterminado en dos oportunidades - como consecuencia del inmunocompromiso del paciente- no se puede descartar TB latente y en tal caso se debería realizar profilaxis con isoniacida.

- RxTx o TAC de Tx con imagen sugestiva de imágenes residuales de tuberculosis no tratada (fibronodular)

Aclaración: Si el PPD o el IGRA son positivos se debe haber descartado TB con Rx Tórax y baciloscopías.

No se debe realizar quimioprofilaxis si:

- Ya recibió quimioprofilaxis previamente y no hay nueva noción de contacto. En este caso no es de utilidad realizar PPD dado que no negativiza. Se realizara controles evolutivos.
- Si ya recibió tratamiento completo para tuberculosis y no hubo noción de contacto posterior no seria necesario realizar profilaxis. Sin embargo dado que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación es importante que un especialista neumólogo o infectólogo evalúe si hacer o no una profilaxis con INH frente a una nueva situación de inmunosupresion intensa.

Oportunidad del tamizaje

El tamizaje se debe realizar lo más precozmente posible al diagnosticar enfermedad autoinmune, reumatológica o inflamatoria intestinal. Idealmente antes de iniciar inmunosupresores o corticoides a alta dosis. Esto favorecerá un diagnóstico más certero de ITBL y no retrasará el inicio de biológicos en caso que el paciente los requiera en un futuro.

Tamizaje anual

Si el paciente continúa con fármacos biológicos, tiene riesgo medio-alto de exposición a TB y el cribado inicial para ITBL fue negativo se recomienda seguir con tamizaje periódico. No hay evidencia suficiente sobre la frecuencia del mismo, aunque hay cierto acuerdo de hacerlo cada 1 o 2 años. Usualmente se utiliza PPD y RXTX. En cuanto a los IGRAs no hay un acuerdo claro para repetirlo periódicamente.

TUBERCULOSIS (TB)

Como ya se dijo previamente la TB extrapulmonar y diseminada es más frecuente en estos pacientes. Se debe tener alta sospecha diagnóstica y

realizar la paraclínica necesaria en forma precoz.

En caso de TB pulmonar considerar fibrobroncoscopía con lavado bronquiolo alveolar y estudio con directo, biología molecular y cultivo.

En caso de TB extrapulmonar actuar con celeridad obteniendo la muestra pertinente.

Si el paciente desarrolla TB durante el tratamiento con fármacos biológicos, sobre todo anti TNF, se debe tratar según la pauta nacional y se deben suspender los anti TNF.

Luego de completado el tratamiento se pueden reiniciar los biológicos.¹⁴ Algunos expertos prefieren no reiniciar anti TNF y rotar por ejemplo a Rituximab. No existe evidencia clara de cómo proceder en caso de reactivación severa de la enfermedad de base durante el tratamiento antituberculoso.

Bibliografía

1. Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol*. 2014;25(2): 08-26
2. Brassard P, Lowe A M, Bernatsky S, Kezouh A, Suisse S. Arthritis and Rheumatism (61) 3 March 5 2009. 300-304
3. Cantini F, Niccoli L, Goletti D Clinical Trials, National Registries, and Post-marketing Surveillance Adalimumab, Etanercept, Infliximab, and the Risk of Tuberculosis: Data from Clinical Trials, National Registries, and Postmarketing Surveillance *J Rheumatol* 2014;91;47-55
4. Treatment of Tuberculosis Disease. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition Tuberculosis. Pag 97-125 Disponible en www.phac-aspc.gc.ca
5. Gruss A.I, Torres S, Salisbury J P, Quintana E, Curbelo P. Primer caso en Uruguay de tuberculosis asociada a terapia con agentes biológicos. Reporte de un caso clínico. *Rev Méd Urug* 2012; 28(3): 205-208
6. Gómez Reinoa J, Lozab E, Andreuc J.C, Balsad A, Batlle E, Canetef J. D, et al Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-298
7. Singh J, Furst D, Bharat A, Curtis J, Kavanaugh A, Kremer J, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 625-639
8. Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of Latent Tuberculosis and Prevention of Reactivation in Rheumatic Patients Receiving Biologic Therapy: International Recommendations. *J Rheumatol* 2014;91;41-46
9. Mazurek G, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection --- United States, 2010 Recommendations and Reports June 25, 2010 / 59(RR05);1-25
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=391

11. Keystone E, Papp K, wobeser W Challenges in Diagnosing Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists J Rheumatol 2011;38;1234-1243
12. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146:340-54.
13. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev. 2015 Jun;14(6):503-9
14. Cantini F, Prignano f and Goletti D. Restarting Biologics and Management of Patients with Flares of Inflammatory Rheumatic Disorders or Psoriasis During Active Tuberculosis Treatment. J Rheumatol 2014;91;78-82

Capítulo 5

Tuberculosis en el paciente Hematooncológico.

Graciela Pérez Sartori, Daniel Leal, Mariana Stevenazzi

A pesar de la heterogeneidad de las enfermedades hemato-oncológicas (EHO), los pacientes que portan estas enfermedades pueden catalogarse como individuos inmunodeficientes y tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) que la población general. Este riesgo está determinado por la inmunosupresión propia de la EHO y por los efectos de la quimioterapia.

Si bien existen varios estudios que muestran que los pacientes portadores de EHO tienen mayor riesgo de TB, aún no está incorporada en la práctica clínica de nuestro medio la búsqueda de la infección tuberculosa latente (ITBL) como principal medida de prevención.

El riesgo de TB en las EHO es mayor que en los pacientes portadores de cánceres sólidos así como también dependerá de factores epidemiológicos como las tasas de incidencia de TB en cada país.¹⁻¹²

Cheng et al realizaron un metaanálisis de 23 estudios en 324.000 pacientes con cáncer y en el sub-análisis de pacientes con cáncer hematológico en EE.UU encontraron una tasa de incidencia acumulada de 219/100.000 con un IRR (Comparative Incidence Rate Ratio) de 26 globalmente. En el análisis de los pacientes con enfermedad hematooncológica en países de alta incidencia de tuberculosis (> 100 / 100000 pacientes año), intermedia (30-100/100.000) y baja (<30/100.000) encontraron IRR de 34, 62 y 31 respectivamente.¹

Gi Hyeon Seo et al realizaron un estudio retrospectivo de cohorte de pacientes con cáncer en Corea, país de incidencia intermedia a alta de TB. Incluyeron 855.382 pacientes con cáncer, de los cuales 5745 desarrollaron TB. El trabajo documentó una tasa de incidencia media de 361,3/100.000 paciente/año versus 125,3/100.000 de la población general. En el subgrupo de los cánceres hematológicos fue de 1068,6/100.000 con un IRR 6,67 (6,19-7,17), $p < 0,001$. Se encontró que el riesgo de desarrollar TB permanecía elevado hasta 24 meses luego del diagnóstico del cáncer.²

En la tabla 1 se resumen algunas de las publicaciones que evalúan el riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes con EHO en relación con la población general.¹⁻⁹

Tabla 1. Estudios que han evaluado el Riesgo de tuberculosis en pacientes con Enfermedades Hemato-oncológicas (EHO).

Referencia	Tasa de incidencia/ Riesgo Relativo (RR) comparado con la población general.	País/ Comentarios
Libshitz HI (Journal of Thoracic Imaging, 1997).	RR 9,0	USA. Pacientes con Cáncer (incluidos EHO)
De la Cámara (Bone marrow transplantation, 2000)	RR 2,94 (95% CI, 1.58-3.08)	España. ALO-TPH
Stefan (Annals of tropical paediatrics. 2008)	RR 22	África del Sur. Niños con LAL Retrospectivo
Wu (The international journal of tuberculosis and lung disease 2011)	RR 3,22 (95%CI 1.98-5.22)	Taiwán. LNH y leucemias. Retrospectivo.
Tsai (Leuk Lymphoma 2017)	RR 3,11 (95% IC 2,41-4,02)	Taiwán, Mieloma Múltiple
Simonsen (J. Infect2017)	RR 4.88; 95% CI: 2.27-10.48	Dinamarca. Hematológico
Cheng (Clin Infect Dis 2017)	Tasa incidencia 219/100.000 pac año RR 26	USA Metaanálisis. Hematológicos
Gi Hyeon Seo (Medicine 2016)	Tasa incidencia 1068,6/100.000 pac año. RR 6,67 (6,19-7,17)	Corea. Cohorte retrospectiva Hematooncológicos
Dobler CC (Eur Respir J 2017)	IRR 3.53 (95% CI 1.63-7.64)	Metaanálisis. Taiwan, Corea del Sur, Sudáfrica, USA. Hematooncológicos

Aclaraciones de la Tabla 1: IRR: Comparative Incidence Rate Ratio.

En cuanto al trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), la incidencia de TB es 10 veces inferior a lo que ocurre en el contexto de trasplante de órganos sólidos, pero es más frecuente que en la población general^{4,13}. Posiblemente la restauración de la función de los linfocitos T post TPH y el cese de la inmunosupresión reduce el riesgo de reactivación con el tiempo, a diferencia del trasplante de órganos sólidos.

Se ha observado una mayor predisposición a presentar tuberculosis en pacientes con TPH alogénico; enfermedad de injerto contra huésped crónica (RR:3,6), irradiación corporal total (RR 4,9) y tratamiento con corticoides¹⁴. El 20% de los casos reportados ocurrieron en los pacientes con auto-TPH o más frecuentemente en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica que recibieron terapias con alentuzumab y fludarabina.

Si bien no contamos con datos nacionales de incidencia de TB en pacientes con cánceres hematológicos, conociendo la incidencia en nuestro país (26/100.000) se puede esperar un aumento del riesgo de TB similar al que se ha observado en países con incidencia baja-media.

Tamizaje de tuberculosis en pacientes hemato-oncológicos:

Debido al riesgo aumentado de presentar TB es necesario realizar tamizaje a los pacientes hemato-oncológicos destinado a excluir ITBL y TB. Deben evaluarse: 1) pacientes con diagnóstico de EHO activa 2) pacientes que se someterán a TPH y 3) pacientes que iniciarán o iniciaron quimioterapia. En caso de detectar ITBL se debe iniciar tratamiento de la infección tuberculosa latente o quimioprofilaxis (QP) con isoniacida 300 mg/día durante 9 meses.

Para ello es necesario:

- a. Realizar historia clínica completa dirigida a valorar:
 - signo sintomatología de TB actual.
 - riesgo de tuberculosis: haber estado privado de libertad, contacto familiar, trabajador de la salud, antecedentes de TB previa, tratamientos y quimioprofilaxis recibida.
- b. Realizar radiografía de tórax (Rx Tx) para descartar TB y buscar signos radiográficos concordantes con una antigua TB.
- c. Realizar tamizaje de ITBL con Quantiferon TB-Gold (técnica de Interferon Gamma Release Assay, IGRAs) y prueba de tuberculina (PPD) con booster.

La sensibilidad de los test para detectar ITBL en pacientes con inmunodeficiencias es más baja que en los pacientes con inmunidad normal. A diferencia de los pacientes con inmunodeficiencias como VIH o enfermedades inflamatorias hay escasos estudios que evalúan el valor de los IGRAs en pacientes con EHO, por lo que se recomienda utilizar los resultados con cautela¹⁵⁻¹⁸. En ausencia de estudios prospectivos que muestren una mayor sensibilidad de estas técnicas, se recomienda en pacientes con severo inmunocompromiso utilizar ambas pruebas - PPD y Quantiferon TB-Gold- para maximizar la eficacia de la estrategia diagnóstica de ITBL¹⁶.

Dada la premura por iniciar quimioterapia en los pacientes portadores de enfermedad hematooncológica se plantea realizar ambas pruebas en forma simultánea y no sucesiva.

Se debe realizar quimioprofilaxis en todas las siguientes circunstancias:

1) Quantiferon TB-Gold positivo y/o PPD positivo (> o igual a 5mm).

Si el resultado de cualquiera de los test es positivo se debe haber descartado TB con radiografía de tórax y baciloscopías; en caso de dudas en radiología se debe considerar solicitar TAC (tomografía axial computada) de tórax.

2) PPD anérgico y Quantiferon TB-Gold indeterminado (en dos ocasiones), como consecuencia del inmunocompromiso del paciente debido a que no se podrá descartar ITBL.

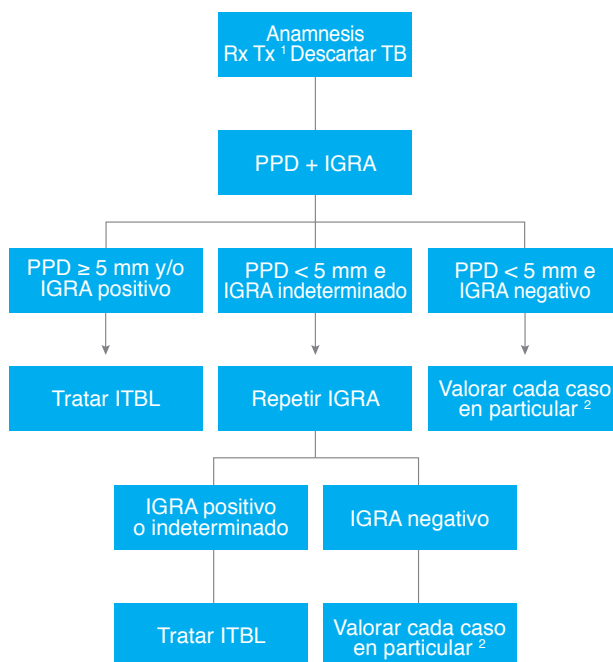
3) En caso de test de tamizaje negativos pero pacientes con elevado riesgo de ITBL (haber estado privado de libertad, contacto familiar previo sin haber recibido quimioprofilaxis, personal de salud, etc) y/o presentar severo inmunocompromiso.

Se deben realizar consideraciones especiales en situaciones como Rx Tx o TAC con imagen sugestiva de lesiones residuales de TB no tratada y en caso de antecedente de TB previa (ver figura 1)

Los efectos adversos de la QP con isoniacida son poco frecuentes. Su incidencia aumenta con la edad, el consumo de alcohol o las hepatopatías.

Así mismo siempre se debe considerar a la TB como diagnóstico diferencial en un paciente hemato-oncológico que desarrolla fiebre, síntomas respiratorios o extrapulmonares compatibles con TB. Las causas de fiebre e infiltrado pulmonar en un paciente hematooncológico son múltiples (bacterianas inespecíficas, micóticas, virales, etc) pero no debe olvidarse que la tuberculosis es uno de los posibles planteos y al momento de realizar la búsqueda etiológica con fibrobroncoscopía con lavado bronquioloalveolar se debe recordar la búsqueda de tuberculosis con GenXpert, baciloscopía y cultivo. En caso de sospecha de tuberculosis extrapulmonar se continuará el estudio con el algoritmo correspondiente.

Figura 1. Búsqueda de la ITBL.



Aclaraciones de la Figura 1:

1 - en caso de dudas en RX sobre lesiones sugestivas de TB, el paciente debe ser valorado por especialista (neumólogo/infectólogo) para ampliar estudios por ejemplo TAC de tórax.

2 - PPD menor de 5 e IGRA negativos, se debe valorar:

- riesgo de exposición del paciente a TB previamente o actual (ej.: procedente de cárceles, instituciones cerradas, trabajadores de la salud, consumidores de drogas, etc.)
- situación actual de inmunosupresión por patologías o fármacos.
- severidad de la inmunosupresión futura: ej.: tratamiento con antiTNF- alfa, Trasplante, etc. Se sugiere consulta con infectólogo y/o neumólogo.

En caso de NO indicar Quimioprofilaxis se debe observar en la evolución para detección precoz de síntomas.

Bibliografía

Cheng P. M, Chakra C.N.A, Yenseuni C. P, Cnossen S, Shrier I, Menzies D, Greenaway C. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases* 2017; 64 (5): 635-44

Gi Hyeon Seo, Min Jae Kim, SoyangSeo, Boram Huang, Eugene Lee, Yujin Yu et al. Cancer specific incidence rates of tuberculosis. A 5-year nationwide population based study in a country with an intermediate tuberculosis burden. *Medicine* (2016) 95:38 (e4919)

Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD. Tuberculosis in cancer patients: an update. *Journal of thoracic imaging*. 1997 Jan;12(1):41-6. PubMed PMID: 8989758.

De la Camara R, Martino R, Granados E, Rodriguez-Salvanes FJ, Rovira M, Cabrera R, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. *Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. Bone marrow transplantation*. 2000 Aug;26(3):291-8. PubMed PMID: 10967568.

Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, Wessels G. Tuberculosis in oncology patients. *Annals of tropical pediatrics*. 2008 Jun;28(2):111-6. PubMed PMID: 18510820.

Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Aero digestive tract, lung and hematological cancers are risk factors for tuberculosis: an 8-year population-based study. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011 Jan;15(1):125-30. PubMed PMID: 21276308.

Tsai CK, Huon LK, Ou SM, Kuan A, Yeh CM, Lee YT, Liu YC, Chen T, Liu JH, Liu CJ Risk and impact of tuberculosis in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2017 May 9:1-9. doi: 10.1080/10428194.2017.1312369. [Epub ahead of print]

Simonsen DF, Farkas DK, Horsburgh CR, Thomsen RW, Sørensen HT. Increased risk of active tuberculosis after cancer diagnosis. *J Infect*. 2017 Jun;74(6):590-598. doi: 10.1016/j.jinf.2017.03.012. Epub 2017 Mar 31

Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, et al. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700157 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00157-2017>].

Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006 Jun 1;42(11):1592-5. PubMed PMID: 16652317.

Mishra P, Kumar R, Mahapatra M, Sharma S, Dixit A, Chatterjee T, et al. Tuberculosis in acute leukemia: a clinic-hematological profile. *Hematology*. 2006 Oct;11(5):335-40. PubMed PMID: 17607583..

Anibarro L, Pena A. Tuberculosis in patients with haematological malignancies. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1):e2014026. PubMed PMID: 24803999. Pubmed Central PMCID: 4010605.

Russo RL, Dulley FL, Suganuma L, Franca IL, Yasuda MA, Costa SF. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: case report and review of the literature. *International journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010 Sep;14 Suppl 3:e187-91. PubMed PMID: 19819176

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone marrow transplantation*. 2009 Oct;44(8):453-5. PubMed PMID: 19861977.

Madhukar Pai, Dick Menzies, Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection 2014 UpToDate www.uptodate.com.

NICE. New NICE guideline updates recommendations for diagnosing latent tuberculosis. Ref: 2016/05 En: www.nice.org.uk

Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al Performance of Tests for Latent Tuberculosis in Different Groups of Immunocompromised Patients. *CHEST* 2009; 136:198-204

Li-Li Qin, Qin-Rong Wang, Qian Wang, Hong Yao, Li-Jun Wen, Li-Li Wu, et al. T-SPOT.TB for Detection of Tuberculosis Infection among Hematological Malignancy Patients and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14 (12), 7415-7419

Capítulo 6

Tuberculosis en receptores de Trasplante de Órgano Sólido (TOS).

Dra. Jimena Prieto

Introducción

La tuberculosis (TB) en los receptores de trasplante de órgano sólidos (TOS) determina un aumento de la mortalidad y de fallas terapéuticas⁽¹⁾. El diagnóstico y tratamiento de TB en este grupo de pacientes implica un desafío para los programas de trasplante debido a que el uso de inmunosupresores (IS) conlleva mayor frecuencia de presentaciones atípicas. A esto se suma la interacción entre el tratamiento antituberculoso y los inmunosupresores lo que podría dificultar el éxito del tratamiento antituberculoso por un lado o el riesgo de rechazo del injerto por otro.

Esto determina la necesidad de establecer un adecuado screening para detectar infección tuberculosa latente (ITLB) previo al TOS y permitir el tratamiento de la ITBL en forma oportuna.

Epidemiología

En pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos la incidencia de TB es mayor a la de la población general (30 a 70 veces más alta)⁽³⁾; reportándose una incidencia del 15% en países endémicos para TB⁽⁴⁾. La mortalidad relacionada por TB ha sido reportada de hasta de un 40%⁽¹⁾. Los factores predictores de mortalidad son: presentar infección diseminada, el haber presentado un rechazo del injerto, y las altas dosis de IS, como ejemplo se ha asociado a los Inhibidores de la mTOR con el aumento TB⁽⁵⁾.

Diagnóstico

Diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITBL):

El diagnóstico de ITBL constituye un desafío en esta población no contando en la actualidad con un método 100% sensible y/o específico. Si bien los estudios relacionados a Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) han mostrado superioridad con respecto a la técnica de mantoux (PPD), hay reportes de QuantiFERON TB-Gold con valor indeterminado en hasta un 40% de pacientes candidatos a trasplante hepático ⁽⁶⁾.

Basado en la evidencia existente las guías internacionales actuales se inclinan hacia el diagnóstico en dos pasos ⁽⁷⁾.

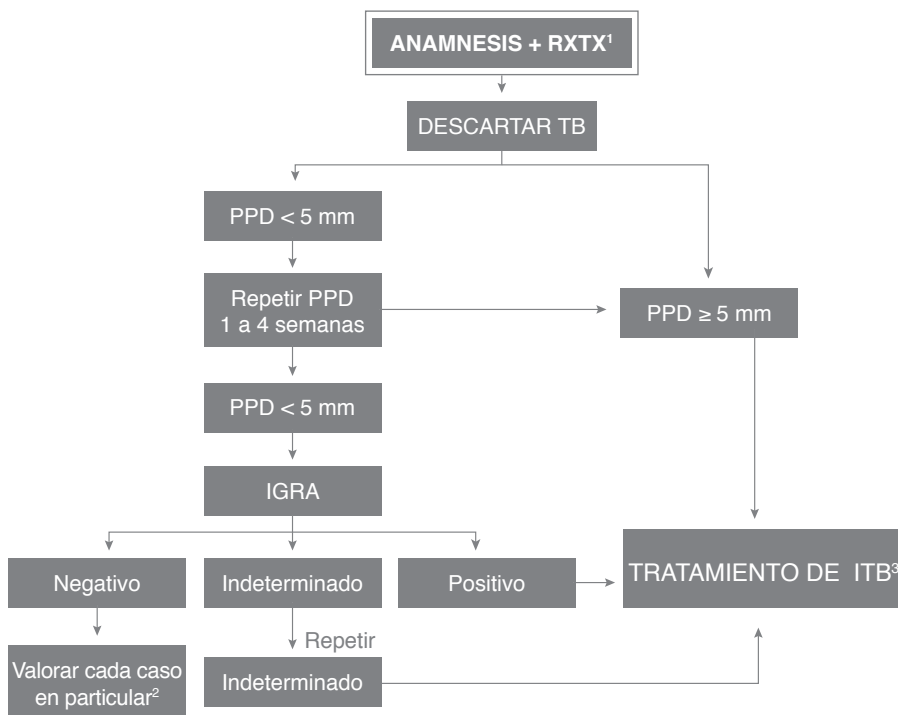
Screening infección tuberculosa latente (ITBL)

Realizar el screening en dos pasos durante la valoración de todos los candidatos a receptor de trasplante de órgano sólido⁽⁷⁾. Figura 1.

- Si la condición clínica del paciente dificulta el screening en dos pasos se deberá obviar el efecto booster y optar por QuantiFERON TB-Gold.

Figura 1: Screening de elección para ITBL

Screening de TB antes del inicio de inmunosupresores



1- Si el paciente se encuentra recibiendo inmunosupresores en el pre trasplante puede ser necesario realizar TC TX para despistar elementos de tuberculosis pasada no tratada que indique ITBL y el paciente requiera tratamiento para ITBL.

2-PPD menor de 5 e IGRA negativos, se debe valorar:

riesgo de exposición del paciente a TB previa o actual (ej: procedente de cárceles, instituciones cerradas, trabajadores de la salud, consumidores de drogas, etc), situación actual de inmunosupresión por patologías o fármacos

3- isoniacida por 9 meses

Tratamiento infección tuberculosa latente

El objetivo de tratar la ITBL previo al trasplante es evitar el desarrollo de una TB. La administración de isoniacida por 9 meses ha mostrado una eficacia entre el 60 a 90% en su prevención. Otras alternativas como las quinolonas no han mostrado resultados favorables.⁽⁹⁻¹²⁾

Recomendación

Deben recibir tratamiento de infección tuberculosa latente todos aquellos receptores que tengan:

- Resultado positivo de cualquiera de los dos test: IGRA o PPD
- Si el PPD fuera anérgico y el IGRA indeterminado en dos oportunidades - como consecuencia del inmunocompromiso del paciente- no se puede descartar TB latente y en tal caso se deberá realizar profilaxis con isoniacida.
- RxTx o TAC de Tx con imagen sugestiva de imágenes residuales de tuberculosis no tratada (fibronodular)

Aclaración: Si el PPD o el IGRA son positivos se debe haber descartado TB con Rx Tórax y baciloscopías.

Pacientes con antecedente de una tuberculosis correctamente tratada en el pre trasplante con se individualizara la indicación de profilaxis. Se deberá solicitar a la CHLA-EP la documentación de que el tratamiento fue completo además de evaluar si el paciente ha tenido riesgo de exposición post tratamiento (ejemplo trabajadores de la salud, etc)

En pacientes con resultados de PPD menor a 5 mm o Quantiferon negativo y en caso de cambiar el riesgo de exposición se deberá repetir el PPD anualmente mientras se encuentre en lista de espera.

El tratamiento debe hacerse con isoniacida 5 mg/kg v/o día (**máximo 300 mg) durante 9 meses**⁽¹⁾. Se debe suplementar con piridoxina 10-50mg/día. Control estandarizado con Funcional y enzimograma hepático.

En lo posible este tratamiento debe iniciarse antes del trasplante cuando el receptor está en lista de espera y en caso de trasplantarse continuar la profilaxis hasta su finalización tras la cirugía.

Diagnóstico de TB post TOS

Para un diagnóstico precoz, es fundamental tener un alto índice de sospecha, ya que entre un 33-55 % presentaran un tipo de enfermedad diseminada o extrapulmonar ⁽³⁾.

Es importante saber que el primer año es el que debemos estar alertas ya que en su mayoría los síntomas se presentaran en este momento ⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Tratamiento TB

La complejidad de estos pacientes hace que en su resolución deba participar un equipo multidisciplinario que incluya a los diferentes integrantes del equipo de trasplante.

Los dos principales problemas a definir en esta población son: a) el uso o no de rifampicina como estrategia terapéutica debido a las importantes interacciones que presenta con los IS del tipo de los inhibidores (ciclosporina y tacrolimus) y los inhibidores mTOR (everolimus, sirolimus) y b) la duración del tratamiento anti TB.

La rifampicina tiene efecto inductor sobre la citocromo P450, lo que lleva a la reducción de la concentración de la mayoría de los IS (calcineurínicos e inhibidores de la mTOR fundamentalmente). Esto determina que sean necesarios el aumento de dosis de 2 a 5 veces de las dosis de ciclosporina, tacrolimus, everolimus, y sirolimus diarias para que se mantengan en rango terapéutico. Esta reducción de los niveles de IS sucede con mayor intensidad en las primeras dos semanas de instaurada la rifampicina y dos semanas posteriores a su suspensión. Por lo que si se elige la rifampicina como parte del plan de tratamiento, es funda-

mental realizar un estrecho control de los niveles de IS. (mas intensivo en las primeras dos semanas de instaurado y al finalizado el mismo).⁽¹⁵⁾

En la actualidad existe evidencia que con el adecuado manejo de estas interacciones farmacologicas en el tratamiento para TB de primera línea se incluya la rifampicina. El no agregado de rifampicina aumenta el riesgo de recurrencia de TB y los riesgos de resistencia, sin evidenciarse diferencias significativas en las tasas de rechazo ⁽¹⁾.

La inclusión de rifampicina será de elección en las presentaciones severas o diseminadas, mientras que en las localizadas su inclusión estará definida de manera individual, ya que sigue siendo un tema controversial en este tipo de presentación.

En cuanto a la prolongación de los tratamientos en comparación con los regímenes estándares ha resultado en menores tasas de mortalidad y menores tasas de recurrencia ⁽¹⁶⁾.

En la tabla 1 se incluye las recomendaciones en cuanto a indicaciones y duración de tratamiento en esta población.

Tabla 1: Indicación de tratamiento anti tuberculoso en receptores de TOS

Presentación clínica	Tratamiento	Duración total de primera fase más segunda fase
Severa o diseminada	Primera fase (2 meses): Plan estándar según normativa con isoniazida, rifampicina, etambutol,pirazinamida.	9 meses
	Segunda fase (7 meses): isoniacida, rifampicina	
Localizada	De ser posible la implementación de la monitorización estrecha de los niveles de anti calcineurínicos e inhibidores de la mTOR el plan recomendado incluirá rifampicina	9 meses
	Primera fase (2 meses): Plan estándar según normativa con isoniazida, rifampicina, ethambutol,pirazinamida.	
	Segunda fase (7 meses): isoniacida, rifampicina	
	Si no podemos tener control estricto de los niveles de los IS nos inclinaremos hacia planes alternativos que no incluyan rifampicina.	18 meses
Primera fase (2 meses): isoniacida, pirazinamida, etambutol, levofloxacina.		
	Segunda fase (16 meses): isoniacida + etambutol + levofloxacina.	

Modificado de citas 17 y 18.

Bibliografía

1. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG y Aguado M, on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH). *Clin Microbiol Infect.* 2014 ;20 (7):89-101.
2. WHO global TB report accessed at 21 may 2016 at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
3. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(4): 581-7.
4. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Scluger N. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am. J. Transpl* 2012; 12: 2288–2300
5. ChenCY, Liu CJ, Feng JY, Loong CC, Liu C, Hsia CY et al. Incidence and Risk Factors for Tuberculosis After Liver Transplantation in an Endemic Area: A Nationwide Population-Based Matched Cohort Study. *Am. J. Transpl.* 2015; 15: 2180-2187.
6. Theodoropoulos N, Lanternier F, Rassiwala J, McNatt G, Preczwski L, De Mayo E, et al. Use of the QuantiFERON-TB Gold interferon-gamma release assay for screening transplant candidates: a single-center retrospective study. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14(1):1-8.
7. Santana M, García-García JM, Domínguez J. Panel of experts from the Mycobacteria Study Group (GEIM) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Respiratory Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the use of interferon- release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(5):303.e1-303.e13
8. Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2011; 17 (8):963-8
9. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M.N *Engl J Med* 2015;372:2127-35.
10. Torre-Cisneros J, San Juan R, Rosso-Fernandez CM, Silvia JT, Muñoz-Sanz A, Muñoz P et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(11): 1642-9.

11. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parami S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (10): 1473-82
12. Kim SH, Lee SO, Park IA, Kin SM, Park SJ, Yun SC. Isoniazid treatment to prevent TB in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon- γ -releasing assay: an exploratory randomized controlled trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015; 70 (5): 1567-72
13. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Inf Dis*. 2010;12(2):106-12.
14. Yoo JW, Jo KW, Kim SH, Kim JJ, Park SK, LeeJH. Incidence, characteristics, and treatment outcomes of mycobacterial diseases in transplant recipients. *Transpl Int*. 2016;29(5):549-58. doi: 10.1111/tri.12752. Epub 2016 Feb 24.
15. Santoro-Lopes G, Subramanian KA, Molina I, Aguado JM and Len O. Tuberculosis Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients and Donors. *Transplantation*. 2018 ;102(2):193-208. doi: 10.1097/TP.0000000000002027
16. Park YS, Choi JY, Cho CH, Chang KH, Song YG, Kin YS, et al. Clinical outcomes of tuberculosis in renal transplant recipients. *Yonsei Med J*. 2004 ;45(5):865-72.
17. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and transplantation. *Microbiol Spectrum* 2016,4(5):TNMI7-0005-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0005-2016.
18. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblas A, Muñoz P. Tuberculosis in solid organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009,48:1276-1284.

Capítulo 7

Tratamiento de la tuberculosis en el paciente crítico.

Dra. María Buroni

El tratamiento de la tuberculosis (TB) en el paciente crítico es un desafío al cual nos hemos visto enfrentados en los últimos años. En nuestro país desde el año 2007 ha habido un aumento en la incidencia de la enfermedad en la población general pasando de 18 a 26,2 por 100.000 habitantes en el año 2015 ¹

La prolongación de la vida en pacientes con HIV, de pacientes trasplantados, enfermedad renal crónica, así como el aumento de la incidencia de la enfermedad en la población carcelaria, se ha visto reflejado en la presencia del paciente tuberculoso en la UCI.

Si bien no hay grandes series que avalen la dificultad de tratamiento de esta población en la UCI, la mortalidad oscila entre 25 a 81% ²⁻⁵ En nuestro medio la mortalidad en esta población es de 42,5% ⁶

Cuando se analizan los factores de riesgo para la mortalidad temprana en UCI (en los 2 meses iniciales), aparecen como factores asociados a mortalidad comorbilidades no infecciosas, disfunción orgánica múltiple (DOM), la malnutrición, ventilación mecánica, la asociación con neumonía asociada al ventilador (NAV) ²⁻⁴

El paciente que ingresa a la UCI es porque su enfermedad está muy avanzada, tiene comorbilidades que lo hacen grave o el tratamiento se complicó y generó el estado crítico.

En la experiencia nacional esta población tiene una media de edad de 41,5 años, predominando el sexo masculino, teniendo como comorbilidades más frecuentes el tabaquismo, la desnutrición y la adicción a drogas inhalatorias. También son importantes la situación de calle o haber estado privado de libertad. El 16% de los pacientes son HIV positivos. El 70% de los pacientes tienen una TB pulmonar, 11% una TB extrapulmonar y el restante 20% una TB diseminada. La hemoptisis se observa en el 16%.

Las imágenes radiológicas y tomográficas más frecuentemente halladas son el infiltrado de 2 o más cuadrantes (21%), el foco de consolidación



(21%), cavernas (16%), miliar (8%), árbol en brote (5%), siendo habitual la coexistencia de imágenes ⁶⁻⁷

El 70% requieren ventilación mecánica.

Los factores independientes asociados a mayor mortalidad son el SDRA y el shock ⁶

Los aspectos diferenciales del paciente crítico que pueden motivar una estrategia terapéutica diferente son: 1) la dificultad en la absorción de las drogas administradas por vía enteral en un paciente en shock, donde la mucosa digestiva esta alterada, presentándose con retención gástrica o diarreas. 2) alteración del espacio de distribución del paciente con hiperpermeabilidad vascular y 3) clearance renal aumentado en el paciente que esta en la fase hiperdinamica de la sepsis.

Han aparecido comunicaciones puntuales de casos en los que se dosificaron las drogas en sangre en pacientes HIV que muestran niveles sub-terapéuticos ⁸⁻¹⁰ y la inquietud de varios autores respecto a la absorción de las drogas en el crítico y su distribución ^{8, 11-14}. Los niveles sub-terapéuticos de las drogas antituberculosas se han asociado a respuesta clínica mas lenta, falla terapéutica y muerte ¹⁵. La manera de asegurarnos que las drogas estén en sangre es la administración de las mismas por vía parenteral. En nuestro país disponemos solamente de rifampicina en esa formulación. El resto de las drogas parenterales con que contamos son de segunda o tercera línea.

El conocimiento de la actividad de estas drogas en los últimos años ha derivado de los esfuerzos por tratar las TB resistentes.

Estrategias de tratamiento

1) En un paciente crítico en el que se plantea TB probable o confirmada, si no existen causas probables o certeras de mala absorción intestinal se recomienda emplear las drogas habituales por vía oral o sonda nasogástrica.

2) En un paciente crítico que presenta causas de mala absorción como: shock, trastornos del tránsito digestivo alto o bajo o cirugía abdominal se recomienda un plan alternativo que incluya de 3 a 5 drogas que se detallan a continuación:

- a. **rifampicina:** 10 mg /kg/día por vía parenteral (I.V); presentación en ampollas de 600 mg. Está en discusión la dosis para localizaciones tales como la meníngea y pericárdica, ya que se han realizado dosificaciones de la droga en LCR y liquido pericárdico,

hallándose niveles infraterapéuticos¹⁶⁻²⁰

- b. Si se dispusiera de Isonizida intravenosa (En Uruguay no disponemos) debería estar incluida en el esquema y simplificaría el mismo.
- c. **moxifloxacina** intravenosa: 800 mg/día o levofloxacina 1000mg/día. El mecanismo de acción de las quinolonas es a través de la inhibición de la síntesis del ADN bacteriano, de la ADN girasa y la topoisomerasa IV y II. Se han realizado estudios evaluando estas drogas como sustitutas de ETB o de la INH en los 2 primeros meses del tratamiento. Se concluye que podría sustituir a alguna de estas drogas en la fase intensiva.¹⁵ La dosis diaria de moxifloxacina está en revisión dado que según los últimos estudios sobre PK/PD de la droga, se sabe que se requiere una relación AUC/MIC en el entorno de 100 (esos niveles de droga asegurarían excelente efecto bactericida y completa supresión de mutantes resistentes). Considerando una MIC \leq 0,25 - 0,5 mg/l para moxifloxacina, se requieren niveles de droga por encima de 50 mg/ml que no se logran con la dosis de 400 mg, sobre todo administrada en conjunto con la rifampicina, pues disminuye la concentración de la droga en 30%. Si bien no está clara la significación clínica de este hecho, teniendo en cuenta que es una droga concentración dependiente, la gravedad de estos pacientes y que en general vamos a usar rifampicina asociada, recomendamos la dosis de 400 cada 12h.²¹ Dentro de los riesgos potenciales del uso de estas dosis esta la prolongación del intervalo QT, sobre todo si el paciente recibe otros medicamentos que potencian este efecto como amiodarona, antifúngicos, antipsicóticos, antidepresivos. Tanto levofloxacina como moxifloxacina se han incorporado para el tratamiento de la TBC MDR y XMDR. Logran buena penetración en el LCR 70- 80% de la alcanzada en plasma, por lo que algunos autores las proponen en el tratamiento de la meningitis en vez del etambutol²²⁻²³. Habría que evitarlas en el embarazo. Es conjugada a nivel hepático en parte y eliminada por las heces y orina, 45% es eliminada en forma incambiada. No requiere ajuste por la insuficiencia renal. Eliminación por hemodiálisis 14%.
- d. **Amikacina (Ak)** a dosis de 15-20 mg/kg peso en una dosis diaria, a pasar en una hora. Si bien en los últimos años se ha advertido la baja concentración de aminoglucosidos en parénquima pulmonar se mantiene su indicación en el tratamiento de BK como droga de segunda línea. Sí logra buena concentración a nivel de pleura¹⁵. Penetra mal la BHE por lo que en caso de meningitis se

puede emplear intratecal a dosis de 30 mg día. Es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con Cl Cr por debajo de 70.

- e. **Carbapenems + clavulanico:** El BK es intrínsecamente resistente a los betalactámicos por que las mycobacterias tienen una β lactamasa de espectro expandido Bla C. Esta enzima no es tan activa en los carbapenems como en otros beta lactámicos. El ácido clavulánico inhibe en forma irreversible la Bla C *in vitro*^{15,24}. Asociando meropenem + clavulanico aumenta la capacidad bactericida, esterilizando los cultivos en 14 días. Dado que no se dispone de clavulanico fuera de su asociación con amoxicilina, los reportes de la droga para tratamiento de la TB son con la asociación ²⁴. Meropenem 2 gr iv cada 8 hs + amoxicilina 500 mg / clavulanico 125 mg cada 8 hs.
- f. **Linezolid** 600mg iv cada 24 hs (26) Es una oxazolidinona que inhibe la síntesis proteica bacteriana. Aprobada por la FDA para tratamiento de infecciones por cocos gram +, en periodos hasta 28 días. Su empleo por periodos mas prolongados son limitados y se asocian a neuropatía periférica y óptica; mielosupresión e hiperlactatemia, que se ha asociado a toxicidad mitocondrial.(15, 27) Su actividad es bacteriostática sobre M Tuberculosis . Se ha empleado con éxito en tratamiento de MDR y XDR TB, asociada a otros fármacos.(28) Alcanza buena concentración a nivel pulmonar y a nivel meníngeo, logrando mayores concentraciones en meninges inflamadas.
- g. **Claritromicina:** Es discutido su empleo para tratar M tuberculosis ya que es escaso su efecto. Se plantea su uso cuando no hay otras disponibles para completar el tratamiento. Los reportes son escasos y siempre asociada a otras drogas. (26) Es bien tolerada y se emplea a dosis de 500 mg iv cada 12h.

En suma: la recomendación es asociar por lo menos 3 drogas, usando siempre la rifampicina intravenosa por ser de primera línea, mas AK y una fluorquinolona. El uso de otra droga asociada a este plan dependerá de la gravedad de los pacientes. Por ejemplo sumar meropenem mas clavulanico

El uso de linezolid o claritromicina sería una opción en casos puntuales si no se pudieran usar alguno de los ATB del esquema preferencial.

Drogas	Dosis
rifampicina	10 mg /kg/día por vía parenteral (I.V)
Amikacina	15-20 mg /kg/día vía parenteral (I.V)
moxifloxacin	moxifloxacin por vía parenteral (I.V): 800 mg/día.
o levofloxacin	o levofloxacin 1000mg/día vía parenteral (I.V)

Destacamos que cuando el paciente tolere la vía enteral y la situación de shock se supere es muy importante pasar a las drogas de primera línea. Tal vez en la población de críticos la duración del tratamiento se debería prolongar en pacientes que al inicio de la fase temprana fueron tratados con drogas de 2da línea.

Otro punto importante a destacar en esta población es la coinfección bacteriana y micótica tanto al ingreso del paciente como en la evolución. Es necesario realizar cultivos de secreciones traqueales como en cualquier paciente crítico y ajustar el tratamiento antimicrobiano.

En relación a los corticoides en la TB grave, se plantea su uso en la meningoencefalitis y en la pericarditis. No se recomienda en otras formas, ya que no se ha demostrado beneficio ^{19,29-30}.

En meningoencefalitis dexametasona 0.4mg / kg de peso iv día, pasando a prednisona vía oral cuando sea posible. Descendiendo la dosis semanalmente, total 6 a 8 semanas.

Bibliografía

1. CHLA; Ministerio de Salud ; UDELAR Facultad de Medicina . 3er Edición. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis .Noviembre 2016.
2. Valade S, Raskine L, Aout M, et al. Tuberculosis in the intensive care unit: A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score . *Can J Infect Dis Med Microbiol* Vol 23 No 4 2012.
3. Waitt C. J., Squire S. B. A systematic Review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment .*INT J TUBERC LUNG DIS* 15(7):871- 885.
4. Mansour M, Madkour A, Fouda M. Outcome of active pulmonary tuberculosis patients requiring respiratory intensive care admission. *Egypt J Bronchol* [serial online] 2014 ;8:79-86.
5. Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, et al. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care . *Eur Respir J* 2006; 27: 1223-1228 .
6. Nin N., Giordano A.,Buroni M., Rodriguez F., Fleitas M.,Sande L., Montoya E.,-Grief G, Robello C,Coitinho C., Hurtado J. Tuberculosis pulmonar en Medicina Intensiva. XXI Congreso Uruguayo de Neumología 28-30 de Noviembre 2017, Hotel Radisson Montevideo Uruguay
7. Fleitas M.,Giordano A., Buroni M., Montoya E., Medina J., Nin N., Hurtado J. Datos publicados parcialmente UMI H Español JJ Crottoggini . XIV CONGRESO URUGUAYO DE MEDICINA INTENSIVA. 27 al 30 de Octubre de 2015. Intendencia de Montevideo
8. Silva D., Menegotto DM, Schulz L, et al.Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 10:54 2010.<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/54>.
9. TapperoW., Bradford W.,Agerton T., et al. C. Serum Concentrations of Antimycobacterial Drugs in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Botswana. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:461-9.
10. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth A. K., et al. Paramesh Malabsorption of Rifampin and Isoniazid in HIV-Infected Patients With and Without Tuberculosis.*Clinical Infectious Diseases* 2004;38:280-3
11. Silva D., Gazzana M, Dalcin P. Severe tuberculosis requiring ICU admission . *J Bras Pneumol.* 2012;38(3):386- 394.
12. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM, et al. *The New England Journal of Medicine* Feb. 2, 1995 :338.

13. Coyne KM, Pozniak AL. Management of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis in patient with non-functioning bowel on the intensive care unit . Respiratory Medicine CME 3 (2010) 71-72
14. Hagan and Nathani Clinical review; Tuberculosis on the intensive care .Critical Care 2013, 17:240.
15. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, et al. Low Serum Antimycobacterial Drug Levels in non HIV infected tuberculosis patients. Chest 1998, 113:1178-1183 .
16. R Wallace,J V Philley y D Griffith. CAPÍTULO 38. Antimicobacterianos en Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Bennett, J.E.; Dolin, R.; Blaser, M.J. Edición en español de la 8va Ed en ingles 2015.
17. Cherian A, Thomas SV . Central nervous system tuberculosis . African Health Sciences Vol 11 No 1 March 2011 :116-127.
18. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al . British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children . Journal of Infection (2009) 59, 167-187 .
19. Heemskerk AD, Bang ND, Mai N, et al Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis NEJM 374;2 January 14, 2016 .
20. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J . Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. Lancet Neurol 2013; 12: 999-1010.
21. Naidoo A.,Naidoo K.,Mc Illeron H.,et alA review of Moxifloxacin for the treatment of drug susceptible Tuberculosis . The Journal of Clinical Pharmacology 00(0): 1-18 .2017
22. Gillespie, SH, Crook, AM McHugh TD, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis N Engl J Med 2014;371:1577-87.
23. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis . Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 174 : 331 - 338 .
24. Veziris N, Truffot C, Mainardi JL et al. Activity of Carbapenems Combined with Clavulanate against Murine Tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother, June 2011, : 2597-2600 .
25. Payen M. C., De Wit S, Martin C. et al. Clumeck Clinical use of the meropenem-clavulanate combination for extensively drug-resistant tuberculosis . INT J TUBERC LUNG DIS.2012: 16(4):558-560

26. Caminero JA. Tratamiento de la Tuberculosis según el diferente patrón de Resistencia .Med Clin (Barc). 2010;134(4):173-181 .
27. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis www.thelancet.com/infection .Vol 10 September 2010.
28. Lee M, Lee J, Carroll M, et al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis NEJM 2012;367:1508-18.
29. Dooley DP, Carpentert JL, Rademacher S. Adjunctive Corticosteroid Therapy for Tuberculosis: A Critical Reappraisal of the Literature Clinical Infectious Diseases 1997;25:872-87 .
30. Chhabra N, Dixit R, Aseri ML. Adjunctive Corticosteroid Therapy in Tuberculosis Management: a critical reappraisal. IJPSR/Vol. II/ Issue I/January-March, 2011/10-15 .

Capítulo 8

Tuberculosis en pacientes con enfermedad renal crónica.

Dras. Victoria Frantchez y Mariana Guirado.

La tuberculosis es un problema importante en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) teniendo en cuenta que la prevalencia es mayor que en la población general y que el pronóstico es más desfavorable ⁽¹⁻⁷⁾. En particular, en los pacientes en hemodiálisis, el riesgo de reactivación de una infección tuberculosa latente es significativamente mayor que en la población general. Se reportan incidencias 5 a 25 veces mayores en este grupo de pacientes, dependiendo de la incidencia de tuberculosis (TB) en las cohortes estudiadas así como de la edad y comorbilidades asociadas ⁽²⁾.

El aumento de la TB en esta población se debe principalmente al compromiso inmunitario a nivel de la inmunidad celular ⁽⁸⁾. Se asocian también otros factores de riesgo para presentar TB como son la edad avanzada, uso de inmunosupresores (glomerulopatías, trasplante renal) y comorbilidades ⁽⁹⁾. En particular, en los pacientes en hemodiálisis se agregan factores de riesgo epidemiológicos como visitas hospitalarias frecuentes y contacto prolongado y frecuente con otros pacientes en riesgo similar de presentar la enfermedad ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Los principales aspectos a abordar en esta población son:

- cribado de infección tuberculosa latente (ITBL).
- dificultades en el diagnóstico de tuberculosis (TB).
- tratamiento de la tuberculosis (TB): dosis de fármacos, monitorización y potenciales efectos adversos.

Infección tuberculosa latente (ITBL): diagnóstico y tratamiento.

Se considera a los pacientes con ERC avanzada como un grupo de riesgo de reactivación de ITBL pero aún no está claro cuáles son específicamente los grupos de pacientes que se beneficiarían del estudio y posterior tratamiento ⁽¹³⁾.

En general, las diferentes guías y recomendaciones plantean la realización sistemática de cribado de ITBL en pacientes con ERC que reciben tratamiento inmunosupresor, en pacientes en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal) y pacientes en pre-trasplante renal ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. En el resto de los pacientes con ERC no está indicado el cribado de ITBL de forma sistemática. En caso de realizarse, se deben tener en cuenta factores como edad, lesiones radiológicas sugestivas de TB previa, estado general del paciente y contexto epidemiológico de riesgo para TB ⁽¹⁹⁾.

Con respecto a las herramientas a utilizar, prueba cutánea de la tuberculina (PPD) o Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs), aún no hay evidencia suficiente para realizar una recomendación sobre una de estas pruebas en particular debido a que ambas tienen una sensibilidad disminuida en esta población.

En los pacientes urémicos hay una disminución de la respuesta inmune retardada a los test cutáneos y una disfunción de los macrófagos que pueden causar anergia cutánea; observándose tasas de anergia hasta de un 50%. Un resultado positivo puede ser útil, pero uno negativo no supone un verdadero negativo ⁽¹³⁾.

Los IGRAs no se han evaluado plenamente en estos pacientes, pero la limitada evidencia hasta la fecha sugiere que tanto las pruebas de QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT.TB son herramientas de detección probablemente más útiles para la ITBL que el PPD ⁽¹⁹⁻²⁶⁾. De todas formas, los resultados indeterminados son más frecuentes en estos pacientes y hay poca información sobre el valor predictivo negativo de los mismos.

Teniendo en cuenta la accesibilidad limitada a los test de IGRAs en nuestro medio, se recomienda aplicar el algoritmo que se ha sugerido para el estudio de enfermos con inmunosupresión (ver capítulo 3).

El tratamiento de la ITBL se realizará con isoniacida por 6 meses; se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes debido a la presencia frecuente de factores que favorecen la aparición de efectos adversos. Se debe suplementar con piridoxina 10 a 25 mg diariamente para evitar efectos adversos (neuropatía periférica).

En caso de reacciones adversas a isoniacida, la otra opción terapéutica es rifampicina por 3 a 4 meses.

Tuberculosis activa: diagnóstico y tratamiento

Presentación clínica:

La identificación y diagnóstico de tuberculosis activa en esta población es difícil y puede retrasarse debido a que la presentación clínica puede ser atípica y algunos síntomas pueden ser atribuidos a la insuficiencia renal. El diagnóstico debe sospecharse en cualquier paciente con tos de varias semanas de evolución, pérdida de peso inexplicada, sudoración nocturna, linfadenopatías persistentes y fiebre sub-aguda.

Frecuentemente se requiere de estudios diagnósticos exhaustivos y la utilización de técnicas invasivas como fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar o biopsias de serosas como pleura o peritoneo para estudio directo, cultivo, estudios histopatológicos y técnicas de biología molecular. En casos particulares, con alta sospecha clínica en los que no se haya podido confirmar el diagnóstico se debe evaluar el inicio del tratamiento antituberculoso en forma empírica. Idealmente luego de extraídas las muestras clínicas. En estos pacientes, si los signos y síntomas son consistentes con tuberculosis y/o hay una respuesta al tratamiento y no hay otro diagnóstico alternativo, se debe continuar con el tratamiento incluso si los cultivos fuesen negativos.

La enfermedad extra-pulmonar, en particular ganglionar, peritoneal y ósea es relativamente común (30-50%). Los síntomas pueden ser inespecíficos lo que puede determinar que el planteo inicial sea de otras etiologías infecciosas tanto en pacientes en hemodiálisis como diálisis peritoneal ^(27,28).

Diferentes autores han reportado que de todas las tuberculosis peritoneales, el 50-60% corresponden a pacientes con diálisis peritoneal. Las razones de esta asociación no son claras, pero se plantean alteraciones inmunitarias locales asociadas al procedimiento de la diálisis peritoneal (reducción de linfocitos, macrófagos y citocinas)⁽²⁹⁾.

La presentación clínica de la peritonitis tuberculosa puede ser indistinguible de las de etiología inespecífica; el líquido peritoneal puede mostrar turbidez y el examen directo y cultivo tienen baja sensibilidad, aunque se puede mejorar mediante la centrifugación de 100-150 ml de la muestra del dializado. La determinación de Adenosindeaminasa (ADA) es de utilidad recordando que el punto de corte para la serosa perito-

neal es 40 UI/L. La laparotomía o laparoscopia con biopsia del peritoneo o epiplón tienen mayor rentabilidad y debe considerarse su realización precozmente en pacientes en los que se considera una posible etiología tuberculosa ^(30, 31).

Debido a que los derrames pleurales son muy frecuentes en esta población siempre debe descartarse la etiología tuberculosa. Se debe tener en cuenta las características citoquímicas del líquido y realizar la determinación de ADA ⁽³²⁾. La sensibilidad es 60 a 70% tomando como punto de corte 60UI/L; entre 40 y 60 UI/L deben considerarse otras etiologías posibles: infecciosas, neoplasias, etc (ver capítulo 3, “Guías nacional para el manejo de la Tuberculosis”).

Las técnicas de biología molecular pueden auxiliar en el diagnóstico con una sensibilidad de 36 a 75%; específicamente el X-pert-MTB/RIF muestra una sensibilidad de 40 a 50% con una especificidad de 98%^(33,34). La videopleuroscopia tiene un rol importante al permitir la visualización directa de nódulos (granulomas) y toma de muestras dirigidas ^(35,36).

Tratamiento

Las drogas que componen el tratamiento de la TB en la ERC son las mismas que se utilizan en las pautas generales del tratamiento de la tuberculosis pero los esquemas de administración difieren en los estadios avanzados de la enfermedad renal (IV, V y hemodiálisis) (Tabla 1) ^(13,37). Se ha observado mayor frecuencia de efectos adversos en este grupo de pacientes así como mayor mortalidad, por lo cual deben considerarse un grupo particular a seguir por parte de los programas de tuberculosis ^(38,39).

Se debe tener en cuenta que la farmacocinética puede estar alterada por la excreción renal o al ser removidos por el tratamiento dialítico ^(40, 41). En términos generales, cuando se deba ajustar la posología se recomienda el aumento del intervalo entre dos dosis y no la disminución de la dosis debido a que son fármacos con actividad concentración dependiente y dosis bajas reducirían la efectividad y expondrían al desarrollo de resistencia ^(6,13,37-40). La monitorización de las concentraciones plasmáticas de las drogas es lo indicado, pero en la práctica es muy poco accesible ⁽⁴²⁾.

El ajuste de las dosis e intervalo se debe realizar en pacientes con ERC con filtrado glomerular menor a 30 ml/min (estadio IV, V y hemodiálisis) (Tabla 2).

No existen suficientes datos para indicar el ajuste de las dosis en pacientes con descenso del clearance pero con valores mayores de 30

ml/min; en estos casos los expertos utilizan las dosis habituales de los fármacos recomendando realizar la monitorización plasmática de las drogas.

En pacientes con valores de función renal borderline se debe realizar un clearance de 24 horas previo al inicio del tratamiento para definir si corresponde realizar modificaciones del tratamiento ⁽³⁷⁾.

rifampicina e isoniacida, generalmente no requieren del ajuste de dosis ni del intervalo debido a que se metabolizan en el hígado y se eliminan en bajo porcentaje en la orina.

La pirazinamida y el etambutol son las 2 drogas que deben ajustarse en los estadios IV, V y en hemodiálisis. La pirazinamida se metaboliza en el hígado, pero varios de sus metabolitos se eliminan por el riñón por lo cual en los pacientes con ERC en estos estadios se puede producir retención de ácido úrico y posibles episodios de gota.

El etambutol se excreta en aproximadamente 80% sin cambios por el riñón por lo que debe ajustarse la dosis cuando el filtrado glomerular es menor a 30ml/min. Con un filtrado glomerular entre 30 a 50 ml/min, teniendo en cuenta los potenciales efectos adversos severos (neuritis óptica) y la imposibilidad en nuestro medio de monitorización plasmática se recomienda administrarlo 3 veces/semana (Tabla 2). Ambos fármacos se pueden filtrar y se han encontrado en el líquido de diálisis, por lo cual se deben administrar post-diálisis ^(6,13).

En caso de utilizarse la moxifloxacina, levofloxacina y aminoglucósidos las dosis recomendadas se resumen en la tabla 2.

En los pacientes con ERC en los estadios avanzados se prescindirá de comprimidos de dosis fijas combinadas en la 1° fase del tratamiento antituberculoso debido a que estas presentaciones no permiten realizar ajustes de dosis. Se debe adicionar piridoxina (dosis: 10- 25 mg/día) para prevenir la neuropatía periférica asociada a isoniacida.

Es fundamental el seguimiento de estos pacientes en vistas a pesquisar precozmente efectos adversos así como para revisar interacciones con otros fármacos.

En los **pacientes en hemodiálisis** se recomienda administrar todos los fármacos 3 veces por semana, en forma inmediatamente posterior a la misma, lo que favorece además la observación directa de la toma ^(13,37).

Tabla 1. Grados de enfermedad renal crónica.

ERC Grado I	Función y clearance de creatinina normales con alteraciones del tracto urinario (Ejemplo: poliquistosis renal).
ERC Grado II	Clearance de creatinina 60-90 ml/min.
ERC Grado III	Clearance de creatinina 30-60 ml/min.
ERC Grado IV	Clearance de creatinina 15-30 ml/min.
ERC Grado V	Clearance de creatinina menor a 15ml/min, con o sin diálisis.

Adaptado de: Milburn HJ. How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? (Cita 6)

Tabla 2. Ajustes de posología de fármacos antituberculosos en enfermedad renal crónica (Grado IV, V y hemodiálisis).

Droga	Dosis y Frecuencia.
isoniacida	300 mg/d o 15 mg/Kg/d (máx. 900 mg)
rifampicina	50 Kg < 450 mg/d o ≥ 50 Kg 600 mg/d o 3 veces/semana
pirazinamida	25-35 mg/Kg 3 veces/semana
etambutol	15-20 mg/Kg/d 3 veces/semana
levofloxacin	750-1000 mg/d o 3 veces/semana
Amikacina	15 mg/Kg/d o 3 veces/semana
Estreptomycin	15 mg/Kg/d o 3 veces/semana

Adaptado de: Nahid P et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible tuberculosis (Cita 37)

En la situación de **diálisis peritoneal**, la remoción de las drogas es diferente que en la hemodiálisis, existiendo escasa información sobre la farmacocinética y farmacodinamia de las mismas. La mayoría de los trabajos publicados muestran concentraciones de isoniacida, pirazinamida y rifampicina en plasma superiores a las CIM (concentración inhibitoria mínima) para *M. tuberculosis*, por lo cual se utilizarán estas drogas a las dosis habituales ^(13,37). En países con baja tasa de resistencia a fármacos, algunos autores sugieren no incluir el etambutol en el esquema, debido a las dificultades para monitorizar este fármaco y el desconocimiento de las concentraciones plasmáticas reales que se alcanzan.

En el líquido peritoneal, las concentraciones son similares a las plasmáticas, excepto para rifampicina que podría alcanzar valores variables, por lo general por debajo de la CIM. Este aspecto debería tomarse en cuenta en los esquemas de tratamiento de la tuberculosis peritoneal ^(6, 41, 42).

En el **trasplante renal**, la principal dificultad son las interacciones de la rifampicina con los inmunosupresores, lo que aumenta el riesgo de rechazo del injerto.

Las dosis de micofenolato, tacrolimus, ciclosporina y corticoides pueden necesitar ajustes y deben ser estrechamente monitorizados. Una vez suspendida la rifampicina, el sistema de inducción hepática demora dos semanas en retomar el estado basal, lo cual debe considerarse por la continuidad de interacciones con otros fármacos en este período.

Bibliografía

1. Chou KJ, Fang HC, Bai KJ, et al. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron*. 2001; 88: 138-143.
2. Chia S, Karim M, Elwood RK, et al. Risk of tuberculosis in dialysis patients: A population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2: 989-991.
3. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. Jan 2016. Doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338750/4>.
4. Chitnis AS, Schechter GF, Cilnis M, et al. Epidemiology of Tuberculosis Cases with End-Stage Renal Disease, California, 2010. *Am J Nephrol*. 2014;39:314-321.
5. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, et al. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. *BMC Nephrology*. 2009; 10:36.
6. Milburn HJ. How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120 (10): 417-422.
7. Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, et al. Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18:352-6.
8. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, et al. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:738-53.
9. Richardson RMA. The diagnosis of tuberculosis in dialysis patients. *Semin Dial*. 2012; 25(4):419-22.
10. Passalent L, Khan K, Richardson R, et al. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT. TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):68-73.
11. Linquist JA, Rosaia CM, Riemer B, et al. Tuberculosis exposure of patients and staff in an outpatient hemodialysis unit. *Am J Infect Control*. 2002;30(5):307-10.
12. Hickson L, McPherson C, Kwalick D, et al. Tuberculosis transmission in a renal dialysis center Nevada, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;53(37):873-5.
13. Milburn HJ, Ashman N, Davies P, et al.; British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and

- disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax*. 2010; 65: 557-570.
14. Foster R, Ferguson TW, Rigato C et al. A retrospective review of the two-step tuberculin skin test in dialysis patients. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2016; 3:28.
 15. Bromberg JS, Fairchild RL, Feng S, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) transplant work group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-157.
 16. Palomar R, Arias Guillén M, Robledo C y col. Detección de la infección tuberculosa latente en pacientes en diálisis peritoneal: nuevos métodos. *Nefrología*. 2011;31(2):169-73. 18.
 17. CDC and MMWR. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection 9 June 2000/Vol. 49/No. RR-6. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4906.pdf>.
 18. Seija M, Baccino C, Frantchez V y col. Profilaxis infecciosa y de efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor. Guía de práctica clínica en el tratamiento de las glomerulopatías, Uruguay. Octubre 2014. Disponible en: <http://www.nefrologia.hc.edu.uy/images/GUIAS.pdf>.
 19. Shu CC, Hsu CL, Lee CY, et al. Comparison of the Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Non-Dialysis Patients with Severe Chronic Kidney Disease, Patients Receiving Dialysis, and the Dialysis-Unit Staff: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2015; 10(4): e012410.
 20. Lee SH, Kim HJ, Park HJ et al. Serial interferon-gamma release assays for latent tuberculosis in dialysis patients with end stage renal disease in a Korean population. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:381.
 21. Agarwal SK, Singh UB, Zaidi SH, et al. Comparison of interferon gamma release assay & tuberculin skin tests for diagnosis of latent tuberculosis in patients on maintenance haemodialysis. *J Med Res*. 2015; 141(4): 463-468.
 22. Kim SH, Lee SO, Park IA, et al. Isoniazid treatment to prevent TB in kidney and pancreas transplant recipients based on an interferon-g-releasing assay: an exploratory randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1567-1572.
 23. Lee SS, Chou KJ, Dou HY et al. High Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Dialysis Patients Using the Interferon- γ Release Assay and Tuberculin Skin Test. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(8): 1451-1457.

24. Soysal A, Toprak D, Koc M et al. Diagnosing latent tuberculosis infection in haemodialysis patients: T-cell based assay (T-SPOT.TB) or tuberculin skin test?. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (4): 1645-1650.
25. Going JC, Koo TY, Jeon HJ, et al. Utility of QuantiFERON-TB Assay for Prediction of Tuberculosis Development in Kidney Transplant Patients in an Intermediate-Tuberculosis-Burden Country: Lack of Evidence for Enhanced Prediction for Short-Term Tuberculosis Development. *Transplantation proceedings.* 2014; 46 (2): 583-587.
26. Anibarro L, Trigo M, Feijoó et al. Value of the tuberculin skin testing and of an interferon-gamma release assay in haemodialysis patients after exposure to M. tuberculosis. *BMC Infectious Diseases.* 2012; 12:195.
27. Malik GH, Al-Harbi AS, Al-Mohaya S, et al. Eleven years of experience with dialysis associated tuberculosis. *Clin Nephrol.* 2002;58(11):356-62.
28. Yang WF, Han F, Zhang XH, et al. Extra-pulmonary tuberculosis infection in the dialysis patients with end stage renal diseases: case reports and literature review. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol).* 2013; 14(1):76-82.
29. Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, et al. Peritoneal tuberculosis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1024-1027.
30. Rohm A, Abraham G. Peritoneal dialysis related peritonitis due to Mycobacterium spp.: A case report and review of literature. *J Epidemiol Glob Health.* 2016; Jul 18. pii: S2210-6006(16)30057-0.
31. Ahluwalia G. Exudative pleural effusion in chronic kidney disease: An aetiological dilemma. *Indian J Med Res.* 2015; 141(3): 269-270.
32. Kumar S, Agarwal R, Bal A, et al. Utility of adenosine deaminase (ADA), PCR & thoracoscopy in differentiating tuberculous and non-tuberculous pleural effusion complicating chronic kidney disease. *Indian J Med Res.* 2015;141:308-14.
33. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax.* 2012;67:822-7.
34. Lin CM, Lin SM, Chung FT, et al. Amplified Mycobacterium tuberculosis direct test for diagnosing tuberculous pleurisy - a diagnostic accuracy study. *PLoS One.* 2012;7:e44842.

35. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;137:1362–8.
36. Kong XL, Zeng HH, Chen Y, et al. The visual diagnosis of tuberculous pleuritis under medical thoracoscopy: a retrospective series of 91 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1487–95.
37. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. IDSA Guidelines *Clin Infect Dis*. 2016. Advance access doi: 10.1093/cid/ciw376
38. Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, et al. Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18:352–6.
39. Igari H, Imasawa T, Noguchi N, et al. Advanced stage of chronic kidney disease is risk of poor treatment outcome for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015; 21(8):559–563
40. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, et al. The effect of hemo- dialysis on iso- niazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(5 pt 1):1580–4.
41. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic considerations in the treatment of tuberculosis in patients with renal failure. *Clin Pharmacokin- et*. 2005; 44:221–35.
42. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014; 74:839–54.

Capítulo 9

Tuberculosis en pacientes con enfermedades hepáticas.

Dras. Mariana Guirado y Victoria Frantchez

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que se observa en los pacientes portadores de enfermedades hepáticas con mayor frecuencia que en la población general, existiendo reportes de una incidencia 5-15 veces mayor en pacientes con cirrosis, pudiendo considerarse un factor de riesgo independiente⁽¹⁻⁴⁾. En particular, los pacientes con hepatopatía alcohólica o hepatitis C tienen mayor riesgo de desarrollar TB⁽³⁾. La insuficiencia hepática condiciona la existencia de alteraciones del sistema inmune que favorecen el desarrollo de enfermedad tuberculosa.

La presentación clínica puede ser atípica o superponerse con la enfermedad de base, siendo las formas de TB extra-pulmonar más frecuentes, lo cual puede dificultar el diagnóstico.

Uno de los mayores desafíos en los pacientes con afecciones hepáticas y TB es el tratamiento antituberculoso, debido a que el mismo incluye drogas potencialmente hepatotóxicas⁽⁵⁾. En los casos de enfermedad hepática descompensada la situación es aún más compleja debiendo recurrir frecuentemente a drogas antituberculosas de 2º línea⁽⁶⁾. La mayor posibilidad de hepatotoxicidad por los fármacos antituberculosos es la principal determinante de un peor pronóstico en este grupo de pacientes⁽²⁾.

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas e imagenológicas de la TB habitualmente son las clásicas, aunque es más probable observar manifestaciones atípicas. Las formas extrapulmonares y diseminadas son más frecuentes y en ocasiones de difícil diagnóstico⁽⁵⁻⁹⁾.

Se destaca la elevada frecuencia de la TB peritoneal, observándose que esta forma se presenta en forma predominante en los enfermos con hepatopatía⁽¹⁰⁾. El diagnóstico de peritonitis tuberculosa en pacientes con

hepatopatía supone un reto mayor para el clínico en la medida que los síntomas como astenia, adelgazamiento y ascitis son frecuentes, tanto en la descompensación de la enfermedad hepática como en la TB⁽¹¹⁾. Los estudios clínicos evidencian que la peritonitis tuberculosa con frecuencia asocia síntomas de tuberculosis extraperitoneal y sintomatología de inicio más insidioso. Es más frecuente en pacientes con hepatopatía estadio B de Child-Pugh en comparación con los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en quienes se presenta con más frecuencia en estadio C de Child-Pugh⁽¹²⁾.

En cuanto al estudio del líquido peritoneal para el diagnóstico de TB, debe considerarse que existen dificultades en cuanto a su interpretación, fundamentalmente para diferenciar los hallazgos respecto a la PBE. En la peritonitis tuberculosa la concentración de proteínas y lactodeshidrogenasa (LDH) es mayor (proteínas >25g/L y LDH >90U/L) y el conteo de glóbulos blancos es significativamente menor, siendo predominantemente linfocitos y mononucleares a diferencia de la PBE en la que predominan los polimorfonucleares⁽¹²⁻¹⁵⁾.

El uso de la determinación de la actividad de la enzima adenosindeaminasa (ADA) es menos útil en pacientes con hepatopatía, reportándose una sensibilidad de tan sólo 30% en pacientes con cirrosis para un valor de corte de 7U/L⁽¹⁰⁾.

Se deben realizar estudios en busca de TB pulmonar asociada, teniendo similar rendimiento diagnóstico tanto la imagenología como el estudio de la expectoración.

Tratamiento de TB en personas con enfermedad hepática

El tratamiento de la TB es particularmente dificultoso en esta población debido al mayor riesgo de hepatotoxicidad, las potenciales complicaciones de la hepatotoxicidad en pacientes con reserva funcional hepática marginal y las dificultades en monitorizar las alteraciones hepáticas.⁽¹⁶⁾ No existe un consenso respecto al tratamiento de la TB en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, y las recomendaciones al respecto son variadas y se basan principalmente en opinión de expertos⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

En relación a la utilización de fármacos de primera línea, la pirazinamida se ha considerado históricamente el de mayor riesgo. Aunque se ha reportado que las dosis utilizadas actualmente no supondrían un riesgo de toxicidad hepática diferente al de la rifampicina o isoniacida, se recomienda evitar su uso en los pacientes con hepatopatía^(18,21-24).

En términos generales, se plantea que cuanto más grave y/o mayor des-

compensación de la enfermedad hepática el número de fármacos hepatotóxicos sea menor; y, en sentido contrario, que cuanto mayor gravedad presente la enfermedad tuberculosa más fármacos con mayor actividad anti-tuberculosa deben administrarse. El equilibrio no siempre es fácil y deben tenerse en cuenta además otros factores que pueden incrementar el riesgo de hepatotoxicidad como son edad mayor a 60 años, co-infección VIH, desnutrición severa y consumo de drogas hepatotóxicas.

Se plantea un tratamiento antituberculoso estándar iniciando con 4 drogas (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) en aquellos pacientes portadores de enfermedad hepática crónica que se encuentren asintomáticos y reúnan todas las siguientes condiciones:

- Estadio A de Child-Pugh.
- Sin alteraciones en las transaminasas ni el nivel de bilirrubina basal.
- Con posibilidades de monitorización clínica y con funcional y enzimograma hepático frecuentes.
- Que no presenten otros elementos que aumenten el riesgo de hepatotoxicidad como: edad mayor a 60 años, consumo activo de bebidas alcohólicas u otros hepatotóxicos, coinfección con VIH, desnutrición severa.

En pacientes con enfermedad hepática crónica estable o pacientes con cirrosis compensada, menores de 60 años, estadio A-B de Child-Pugh se puede plantear realizar tratamiento que incluya dos drogas de primera línea: isoniacida y rifampicina. Las opciones terapéuticas que se plantean son:

- 2 meses de isoniacida, rifampicina y etambutol (con o sin estreptomicina), seguidos de 7 meses de rifampicina e isoniacida.
- 9 meses de isoniacida, rifampicina y etambutol

En los pacientes con cirrosis sintomática o insuficiencia hepática avanzada o mayores de 60 años se recomienda utilizar un sólo fármaco de primera línea, de preferencia rifampicina, teniendo en cuenta que es la droga fundamental en los esquemas de tratamiento de la TB, por su acción bactericida y principalmente esterilizante. El plan terapéutico recomendado es:

- rifampicina, etambutol y una fluorquinolona (levofloxacin) por 9 a 12 meses.

En los pacientes con hepatopatopatías descompensadas o cirrosis avanzada se plantea realizar tratamiento sin drogas hepatotóxicas:

- etambutol, Estreptomina y una fluorquinolona (levofloxacina) durante 18 a 24 meses.

Debe tenerse en cuenta que esta recomendación general debe ajustarse a cada caso y cada situación clínica particular, considerando la gravedad de la TB, la etiología de la enfermedad hepática, la situación clínica, la estabilidad o descompensación de la enfermedad de base, las comorbilidades, los factores de riesgo de hepatotoxicidad y las posibilidades de seguimiento y monitorización.

La respuesta al tratamiento desde el punto de vista imagenológico y bacteriológico no difiere en los pacientes con hepatopatía ⁽⁵⁾. Las fluctuaciones en los niveles de bilirrubina y transaminasas de la enfermedad hepática *per se* pueden complicar la interpretación y el manejo de los pacientes con enfermedades hepáticas, lo que determina la necesidad de seguimiento y controles frecuentes.

En todos los pacientes se recomienda:

- Administrar una dosis diaria de piridoxina de 10 a 25 mg ⁽¹⁷⁾.
- Evitar consumo de bebidas alcohólicas, drogas o fármacos con potencial hepatotóxico.
- Evaluar las posibles interacciones de los fármacos antituberculosis con los fármacos que recibe el paciente.

Los controles clínicos son fundamentales para realizar un diagnóstico precoz y evitar su progresión, particularmente en pacientes con mayor disminución de la reserva hepática ⁽²¹⁾. Se recomienda contar con funcional y enzimograma hepático previo al inicio del tratamiento, 1-2 veces por semana durante el primer mes, cada 1-2 semanas el segundo mes y cada 15-30 días luego del segundo mes hasta la finalización del tratamiento. En los pacientes con insuficiencia hepática severa se plantea monitorizar también la crisis sanguínea ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Esta pauta de monitorización se adecúa a la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática, pero deberá ajustarse individualmente.

Se puede ampliar viendo Capítulo 5, Reacciones adversas a fármacos antituberculosos de la *Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis, Uruguay 2016*.

En ocasiones excepcionales la insuficiencia hepática exacerbada por la hepatotoxicidad a los fármacos antituberculosis genera la necesidad de considerar el trasplante hepático; dicha situación es de extrema gravedad y pronóstico ominoso, debiendo ser valorada individualmente por parte de un equipo experto en el manejo de estos pacientes.

Pronóstico

La TB en pacientes portadores de cirrosis constituye una complicación grave con un pronóstico ensombrecido, con menor porcentaje de éxitos del tratamiento y mortalidad.

Cribado de infección tuberculosa latente(ITL)

En los pacientes con enfermedad hepática existe un alto riesgo de reactivación de TB con las implicancias que determina, por lo cual es de importancia definir a quienes se les realizará cribado de infección tuberculosa latente (ITBL) así como los test a utilizar y la oportunidad de realización. Los pacientes candidatos a trasplante hepático y quienes reciben tratamientos inmunosupresores (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria u otras causas) se debe valorar la existencia de ITBL y realizar el tratamiento de la misma cuando corresponda. El tratamiento en estas circunstancias se realizará con isoniacida o rifampicina y monitoreo estrecho de los niveles de enzimas hepáticas⁽²⁵⁾.

En pacientes con virus de hepatitis C (VHC) tratados con interferón, se ha reportado una mayor incidencia de TB, sugiriendo la necesidad de cribado para infección tuberculosa latente previo al inicio de tratamiento del VHC ⁽²⁶⁻²⁷⁾. No existe consenso en cuanto a las recomendaciones respecto al cribado para ITBL en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas por otras causas y los datos de los trabajos publicados no son concluyentes.

La evidencia respecto al rol y la interpretación de la prueba cutánea de tuberculina (PPD) y los ensayos de Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) en este grupo de pacientes es escasa. Resultados discordantes respecto a los valores de PPD según el estadio de enfermedad hepática han sido reportados (7,28). Se obtuvieron valores de PPD mayores en pacientes portadores de cirrosis de etiología viral (VHB y VHC) que en los pacientes portadores de cirrosis de otras etiologías, planteándose que antígenos virales o la carga viral pueden influenciar los resultados. En este grupo de pacientes las técnicas de IGRAs podrían ser de mayor utilidad, aunque se requiere más evidencia para definir su rol (29).

En relación al cribado de ITBL en pacientes candidatos a trasplante hepático se recomienda el algoritmo desarrollado en el Capítulo 5 “Tuberculosis en receptores de trasplante de órganos sólidos”.

Relación de enfermedad hepática crónica y TB.

La TB se ha asociado al desarrollo de cirrosis biliar primaria, planteándose un mecanismo inmunitario vinculado a la infección por micobacterias en su patogenia, aunque resulta un aspecto de debate y respecto al cual los estudios epidemiológicos aún no han establecido un vínculo⁽³¹⁻³⁴⁾.

Bibliografía

1. Baijal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, Nagaraj K, Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. *Tropical Doctor* 2010;40:163-164.
2. Thulstrup AM, Molle I, Svendsen N, Sorensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 221-225.
3. Lin Y-T, Wu P-H, Lin C-Y, Lin M-Y, Chuang H-Y, Huang J-F, Yu M-L, Chuang W-L. Cirrhosis as a Risk Factor for Tuberculosis Infection—A Nationwide Longitudinal Study in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2014;180(1):103-110.
4. Dhiman RK, Saraswaty VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease. *J ClinExpHepatol* 2012;2:260-270.
5. Cho Y-J, Lee SM, Yoo C-G, Kim YW, Han SK, Shim Y-S, Yim J-J. Clinical characteristics of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *Respirology* 2007;12;401-405. doi: 10.1111/j.1400-1843.2007.01069.x
6. Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions. *The Clinical Respiratory Journal* 2015; 9:143-152.
7. Sharma P, Tyagi P, Singla V, Bansal N, Kumar A, Arora A. Clinical and Biochemical Profile of Tuberculosis in Patients with Liver Cirrhosis *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2015;5 (1):8-13.
8. Sharma K, Misra SP, Dwiyyedi M, Misra A, Narang S, Sharma M. Efficacy and Safety of Anti-Tubercular Regimens in Cirrhosis of Liver with Tuberculosis: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Liver Research, Disorders and Therapy* 2015;1(2):00008. doi: 10.15406/jlrdt.2015.01.00008
9. Sharma P, Tyagi P, Singla V, Bansal N, Kumar A, Arora A. Clinical and Biochemical Profile of Tuberculosis in Patients With Liver Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2014;4. doi 10.1016_j.jceh.2014.02.097
10. Hillebrand D, Runyon BA, Yasmineh WG, Rynders GP. Ascitic Fluid Adenosine Deaminase Insensitivity in Detecting Tuberculous Peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24(6):1408-1412.
11. Srinivasa D, Kumar EA. TB ascitis in cirrhosis of liver - A case report. *International Archives of Integrated Medicine* 2016; 3(3): 181-184.

12. Huang HJ, Yang J, Huang YC, Pan HY, Wang H, Ren ZC. Diagnostic feature of tuberculous peritonitis in patients with cirrhosis: A matched case-control study. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2014;7:1028-1032.
13. Shakil AO, Korula J, Kanel G, Muirray NGB, Reynolds TB. Diagnostic Features of Tuberculous Peritonitis in the Absence and Presence of Chronic Liver Disease: A Case Control Study. *The American Journal of Medicine* 1996;100(2):179-185.
14. Kim NJ, Choo EJ, Kwak YG, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Kim YS. Tuberculous peritonitis in cirrhotic patients: Comparison of spontaneous bacterial peritonitis caused by *Escherichia coli* with tuberculous peritonitis *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2009; 41: 852-856.
15. Keneth S. The Association of Physicians of India. *Medicine UpDate* 2012. Upadhyay R, Singh A. Tuberculosis in Liver Cirrhosis. Disponible en: http://www.apiindia.org/contents_mu_2012.html#contents_mu_2012a
16. Santín Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(Supl 1):20-25.
17. Treatment of tuberculosis. Guidelines. World Health Organization. Fourth edition, 2010. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>
18. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *IDSA Guidelines Clin Infect Dis* 2016. doi: 10.1093/cid/ciw376.
19. Palmero D, Cragnolini de Casado G, Castagnino J, Musella RM. Guías de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Tuberculosis. Hospital Muniz. Instituto Vaccarezza. 2010. Disponible en: http://www.intramed.net/userfiles/2011/file/Maria/guia_tuberculosis.pdf
20. Normas Nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. CHLAEP, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis 2011. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/programas-control-tuberculosis-informacion-cientifico-tecnica-normas-nacionales.php>
21. Kumar N, Kumar Kedarisetty C, Kumar S, Khillan V, Kumar Sarin S. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: Challenges and options. *World J Gastroenterol* 2014;20(19):5760-5772.

22. Dhingra VK. Treatment of Tuberculosis in Liver Disease (A Clinician's view). *Indian J Tuberc* 2006; 53:232-233.
23. Aguayo M, Rodríguez JC. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Enf Respir* 2011;27:53-57.
24. Shin HJ, Lee HS, Kim YI, Lim SC, Jung JP, Ko YC, Kwon YS. Hepatotoxicity of anti-tuberculosis chemotherapy in patients with liver cirrhosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18(3):347-351. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0545>
25. Jahng AW, Tran T, Bui L, Joyner JL. Safety of Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Compensated Cirrhotic Patients During Transplant Candidacy Period. *Transplantation* 2007;83: 1557-1562.
26. Lin S-Y, Chen T-C, Lu P-L, Lin C-Y, Lin W-R, Yang Y-H, Chen Y-H. Incidence rates of tuberculosis in chronic hepatitis C infected patients with or without interferon based therapy: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:705. doi: 10.1186/s12879-014-0705-y.
27. de Oliveira Uehara N, TakemiEmori C, Mello Perez R, JacinthoMendes-Correa MC, de Souza Paiva Ferreira A, de Castro Amaral Feldnera AC, Benedito Silva AE, Carvalho Filho RJ, de Souza e Silva IS, Cardoso Gomes Ferraz ML. High incidence of tuberculosis in patients treated for hepatitis C chronic infection. *Braz J Infect Dis* 2016;20(2):205-209.
28. Casas S, Muñoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, Andreu A, Rafecas AG, Alcaide F, Santin M. Comparison of the 2-Step Tuberculin Skin Test and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test for the Screening of Tuberculosis Infection Before Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2011;17:1205-1211.
29. Celikbilek M, Selcuk H, Yilmaz U. The effect of hepatotropic virus (HBV-HCV) infections on tuberculin skin test in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 234-238. DOI: 10.4318/tjg.2012.0341
30. Roth PJ, Grim SA, Gallitano S, AdamsW, Clark NM, Layden JE. Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review. *Transpl Infect Dis* 2016; 18: 14-21. doi: 10.1111/tid.12489
31. Peng Y-C, Lin C-L, Hsu W-Y, Chang C-S, Yeh H-Z, Kao C-H. Risk of liver cirrhosis in patients with tuberculosis: a nationwide cohort study. *Eur J Clin Invest* 2015;45(7):663-669.

- 32.** Smyk DS, Bogdanos DP, Pares A, Liaskos C, Billinis C, Burroughs AK, Rigopoulou EI. Tuberculosis is not a risk factor for primary biliary cirrhosis: a review of the literature. *Tuberc Res Treat* 2012;2012:218183. doi: 10.1155/2012/218183.
- 33.** SmykD, Rigopoulou EI, Zen Y, Abeles RD, Billinis C, Pares A, Bogdanos DP. Role for mycobacterial infection in pathogenesis of primary biliary cirrhosis?. *World J Gastroenterol* 2012;18(35):4855-65.
- 34.** Ramagopalan SV, Goldacre R, Skingsley A, Conlon C, Goldacre MJ. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: record-linkage studies. *BMC Med* 2013;11:97. doi: 10.1186/1741-7015-11-97.

Capítulo 10

Tuberculosis y embarazo.

Dras. Victoria Frantchez y Mariana Guirado

Introducción.

La tuberculosis en el embarazo y el puerperio se asocia a una mayor morbi-mortalidad materna, fetal y del recién nacido, que es más elevada aún en la co-infección VIH ⁽¹⁻³⁾.

De acuerdo al “Informe mundial sobre la tuberculosis 2016” de la OMS, de los nuevos casos de tuberculosis estimados (10,5 millones), 34% correspondieron al sexo femenino, causando 480.000 muertes y constituyendo una de las 5 causas más frecuentes de muerte en mujeres de 20-59 años.

En el año 2014 se publicó el primer estudio que estimó la prevalencia de tuberculosis (TB) en mujeres embarazadas en base a los reportes oficiales de TB de 217 países. Se encontraron 216.500 casos, perteneciendo el 70% a las regiones de África y Asia del Este. No es claro que exista un aumento de la incidencia de TB en mujeres embarazadas siendo probable que las referencias a un aumento en el número de casos se deban al mayor contacto con los servicios de salud ^(1,4).

En Uruguay, de la incidencia global (25,4/100000 habitantes) reportada en 2016, 33% de los casos correspondieron al sexo femenino; porcentaje que se ha mantenido sin cambios significativos en los últimos 10 años ⁽⁵⁾.

Si bien no existen registros del número de casos de TB en embarazadas en el país, es preocupante la constatación en este grupo de pacientes de una elevada frecuencia de formas pulmonares evolucionadas al momento del diagnóstico, la co-infección VIH y la aparición de casos resistentes a las drogas antituberculosas. Además, en el año 2011 se documentó el primer caso de TB por transmisión vertical ⁽⁶⁾.

Las modificaciones del sistema inmune vinculadas al desarrollo del embarazo podrían dar lugar a una mayor probabilidad de reactivación de la tuberculosis, particularmente en el puerperio, aunque la evidencia en ese sentido es escasa ⁽⁷⁾.

Las complicaciones obstétricas vinculadas a la tuberculosis que se des-

criben son: aborto espontáneo, pre-eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), amenaza de parto y parto pre-término, bajo peso al nacer, aumento de la morbilidad neonatal y pre-eclampsia^(8,9).

Se abordará en este capítulo el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITBL), el diagnóstico de la TB, cuidados del recién nacido y lactancia así como lo vinculado a co-infección VIH en este grupo de pacientes.

Diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITBL)

El cribado de ITBL está indicado en mujeres embarazadas con riesgo elevado de desarrollar TB durante el embarazo. Se deben incluir contactos de casos con tuberculosis pulmonar bacilífera o con lesiones pulmonares compatibles con TB o mujeres con riesgo aumentado de progresión de ITBL a TB como: pacientes VIH positivas o inmunosupresión por otras causas^(1, 12, 13).

En cuanto a las herramientas diagnósticas, se cuenta con PPD e Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs). El rendimiento diagnóstico es similar al observado en las mujeres no embarazadas, independientemente del trimestre que se realicen. De acuerdo a las *Guías Nacionales de Manejo de la Tuberculosis, Uruguay 2016*, se realizará PPD en el marco de control de contactos y personas VIH positivas.

Los IGRAs podrían sumar la ventaja respecto al PPD de un menor número de falsos positivos evitando realización de estudios radiográficos y tratamientos innecesarios.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ En caso de un test diagnóstico positivo de infección tuberculosa (PPD o IGRAs) se debe descartar TB con baciloscopías y radiología de tórax (Rx Tx), para luego indicar el tratamiento de ITBL (TITBL).

Tratamiento de la ITBL

Las mujeres embarazadas que en el estudio de ITBL presenten PPD y/o IGRAs positivo se les indicará TITBL lo antes posible independientemente de la edad gestacional. Se realizará con isoniacida 5 mg/Kg/día (dosis máxima 300mg) durante 6 meses. Se debe suplementar a la paciente con piridoxina 10-50mg/día para evitar la neuropatía periférica y se proseguirá durante la lactancia. Teniendo en cuenta el riesgo aumentado de hepatotoxicidad por citólisis durante el embarazo y posparto se recomienda monitorización clínica frecuente y hepatograma previo al inicio del tratamiento, a los 15 días y luego mensualmente.

En caso de resistencia a isoniacida o aparición de efectos adversos severos se indicará rifampicina 10mg/kg/día (dosis máxima 600mg) por 4 meses.

En caso de realizarse diagnóstico de ITBL sin contacto reciente ni factores de riesgo de progresión a TB activa podrá retrasarse el inicio del tratamiento hasta luego de 3 semanas posparto para minimizar el riesgo de hepatitis materna gestacional y puerperal ⁽¹⁹⁾.

Diagnóstico de tuberculosis (TB)

Diagnóstico clínico: la presentación clínica no difiere de la presentación fuera del mismo, sin embargo algunos síntomas y signos como anorexia o pérdida de peso pueden quedar enmascarados durante el embarazo y otros como astenia o cansancio pueden confundirse con síntomas del propio embarazo. Es por esto que se debe tener un alto índice de sospecha frente a pacientes con factores de riesgo de tuberculosis frente a signos como por ejemplo el escaso ascenso ponderal de la embarazada. Además las formas clínicas extratorácicas son más frecuentes, con una presentación atípica ^(1,6,22-25).

El interrogatorio en busca de factores de riesgo de TB puede ser orientador para el planteo diagnóstico y debe estar dirigido a determinar si la mujer pertenece a alguno de los grupos de riesgo: contactos de enfermos con TB, procedente de medios socio-económico deficitarios, desnutrición, consumo problemático de drogas, antecedentes de VIH o pareja VIH positiva.

La RxTx y en casos seleccionados la tomografía computada (TC) son las técnicas de imagen de elección. Si bien, la RxTx implica una exposición a radiación, la exposición uterina es muy baja y las consecuencias para la salud fetal son poco probables, por lo que la radiografía de tórax debe practicarse sin demoras, ya que el retraso diagnóstico aumenta tanto la morbimortalidad materna como fetal. La radiografía de tórax aporta una dosis fetal aproximada de <0,01 mGy, por lo cual, aún realizando 100 radiografías de tórax, la dosis se encuentra muy por debajo de la necesaria para producir malformaciones o alteraciones del desarrollo intelectual. Se recomienda la realización con protección abdomino-pélvica y evitar las radiografías de perfil y con aparatos portátiles que generan mayor exposición a los rayos. En casos seleccionados si fuera imprescindible una tomografía de tórax, la exposición a la radiación no debería limitar realización de la misma. La resonancia magnética de pulmón ha ido ganando campo para evitar la radiación en pacientes con sospecha de TB embarazadas, con rendimiento similar a la TC ⁽²⁶⁾.

A la utilidad de las técnicas bacteriológicas clásicas, se agrega el GenXpert/MTB RIF en situaciones especiales, como embarazadas VIH positivas, presencia de lesiones radiológicas sugestivas con baciloscopías negativas y mujeres con factores de riesgo para TB resistente: contactos de enfermos con TB resistente y antecedentes de abandono de tratamiento antituberculoso ⁽²⁷⁾.

En caso de requerir realizar procedimientos invasivos diagnósticos como la fibrobroncoscopia con LBA (lavado broncoalveolar) si bien deben tenerse precauciones (es más frecuente la hemorragia por edema de la mucosa respiratoria, la intubación orotraqueal puede ser más dificultosa, no se puede monitorizar la caída de la oxemia fetal), la gestación no es una contraindicación. Es necesario un manejo multidisciplinario con eventual monitorización fetal en el 3° trimestre y de preferencia con presencia de anestesista con manejo de la paciente obstétrica ⁽²⁸⁾.

Tratamiento de la tuberculosis (TB).

Las consideraciones para el tratamiento con fármacos del primer grupo son iguales que las realizadas fuera de la gestación, incluso en las indicaciones del tratamiento empírico. Está demostrado que las drogas (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) atraviesan la placenta pero no se han demostrado efectos teratogénicos en humanos ^(28, 29).

Deberá tenerse en cuenta que el inicio del tratamiento al menos 2 semanas antes del parto disminuirá la probabilidad de transmisión aérea al neonato ⁽⁸⁾. Se suplementará a la paciente con piridoxina (10-50 mg/día) para evitar la neuropatía periférica por isoniazida. El efecto adverso principal es la toxicidad hepática por las drogas antituberculosas por lo cual debe monitorizarse clínicamente y con hepatograma. *Ver capítulo 5 de Guía Nacional para el manejo de la tuberculosis, Uruguay, año 2016.* Los criterios de suspensión del tratamiento por alteraciones del hepatograma son los mismos que los que se utilizan fuera del embarazo.

EL tratamiento de la TB MDR (multidrogo resistente) es un desafío debido a que los esquemas recomendados incluyen drogas con potenciales efectos adversos severos para el feto, como son los fármacos parenterales (estreptomina, amikacina, kanamicina y capreomicina), Quinolonas (levofloxacina, moxifloxacina) y Etionamida.

Los reportes existentes de tratamientos para TB MDR en embarazadas han mostrado resultados favorables para la madre y no han registrado anomalías congénitas para el feto, recomendando retrasar el inicio hasta pasado el primer trimestre. De todas formas, las decisiones sobre los esquemas a utilizar se deben tomar de acuerdo al riesgo/beneficio de

cada caso en particular ^(8,30-32).

La TB MDR requiere un manejo especializado interdisciplinario que incluya médico supervisor de la CHLA-EP, ginecólogo, infectólogo y neonatólogo.

Lactancia y Aislamiento respiratorio materno

La lactancia no debe ser suspendida excepto la existencia de mastitis tuberculosa o TB MDR. En el caso de TB sensible, si la madre aún no ha cumplido un mínimo de 15 días de tratamiento deberá utilizar mascarillas N95.

Los fármacos antituberculosos se encuentran en pequeñas concentraciones en la leche y no producen efectos tóxicos en el niño.

El aislamiento se indicará solamente en el caso de TB MDR sospechosa o confirmada.

Se puede ampliar consultado capítulos 11 y 12 de estas guías.

Co-infección TB y VIH durante el embarazo.

Las pacientes co-infectadas tienen mayor riesgo de desarrollar TB activa, presentando además mayor mortalidad.

Además de las consideraciones en cuanto a la necesidad del tratamiento de la ITBL debe recordarse la importancia del abordaje integral que incluye el tratamiento antirretroviral. El mismo se realizará con 2 análogos de nucleósidos asociado a un tercer fármaco que puede ser efavirenz, nevirapina o raltegravir (esta elección dependerá de otros parámetros clínicos) y evitando los inhibidores de la proteasas por las interacciones que presentan con la rifampicina. La carga viral de VIH suprimida durante el embarazo debe ser una prioridad con el fin de evitar la transmisión materno-fetal de VIH⁽³³⁻³⁶⁾.

Bibliografía:

1. Mathad J, Gupta A. Tuberculosis in Pregnant and Postpartum Women: Epidemiology, Management and Research Gaps. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1532-1549.
2. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health* 2014;2:e710-e716.
3. Hoffmann CJ, Variava E, Rakgokong M, Masonoke K, van der Watt M, Chaisson R et al. High Prevalence of Pulmonary Tuberculosis but Low Sensitivity of Symptom Screening among HIV-Infected Pregnant Women in South Africa. *PLoS ONE* 2013;8(4):e62211. doi:10.1371/journal.pone.0062211
4. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of Tuberculosis in Pregnancy A National, Primary Care-based Cohort and Self-controlled Case Series Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(7):779-784.
5. Comisión honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Informe año 2014. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/programas-control-tuberculosis-informacion-cientifico-tecnica-estadisticas.php>
6. Cardinal-Fernández P, Galiana A, Lassere P, Larrañaga E, Porteiro G, Montes De Oca O. Transmisión materno-fetal del bacilo de Koch en una paciente inmunocompetente admitida en una unidad de terapia intensiva con diagnóstico de shock séptico. Primer caso demostrado en Uruguay. *Rev Méd Urug* 2012;28(2):142-147.
7. Bates M, Ahmed Y, Kapata N, Maeurer M, Mwaba P, Zumla A. Perspectives on tuberculosis in pregnancy. *International Journal of Infectious Diseases* 2015;32:124-127.
8. Loto O, Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: A Review. *Journal of Pregnancy* 2012; 2012:379271. doi:10.1155/2012/379271
9. Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal Outcome of Children Born to Women with Tuberculosis. *Archives of Medical Research* 2001;32:66-69.
10. LaCourse SM, Greene SA, Dawson-Hahn EE, Hawes SE. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2016;2016: Article ID 6413713. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6413713>

11. Baquero-Artigao F, Mellado Peña JM, Rabes T, Noguera Julián D, Goncé Mellgren A, Fernández-Miranda M, Navarro Gómez ML y Grupo de trabajo de tuberculosis gestacional, congénita y posnatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(4):285.e1-285.e8
12. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection-United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-25.
13. Worjolah A, Kato-Maeda M, Osmond D, Freyre R, Aziz N, Cohan D. Interferon gamma release assay compared with tuberculin skin test for latent tuberculosis detection in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1363-70.
14. Lighter-Fisher J, Surette AM. Performance of an interferon- gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119:1088-95.
15. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:255-74.
16. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer J y col. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):297.e1-297.e20.
17. Chen Q, Guo X, Wang X, Wang M. T-SPOT.TB in Detection of Active Tuberculosis During Pregnancy: A Retrospective Study in China. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 57-60.
18. American Tuberculosis Society. Targeted tuberculin tested and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000; 49:1-51.
19. Bishara H, Goldstein N, Hakim M, Vinitzky O, Shechter-Amram D, Weiler-Ravell D. Tuberculosis during pregnancy in northern Israel, 2002-2012: epidemiology and clinical practices. *IMAJ* 2015; 17: 346-50.
20. Molina RL, Diouf K, Nour NM. Tuberculosis and the Obstetrician- Gynecologist: A Global Perspective. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3/4):174-181.
21. Llewelyn M, Cropley I, Wilkinson RJ, Davidson RN. Tuberculosis diagnosed during pregnancy: a prospective study from London. *Thorax* 2000; 55: 129-132.

22. Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C, Spark P, Brocklehurst P. Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG* 2009; 116: 584-8.
23. Mnyani CN, McIntyre JA. Tuberculosis in pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 226-231.
24. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis* 2012; 205 (Suppl 2): S216-227.
25. Schlob M, Heckrodt J, Schneider C, Discher T, Krombach GA. Resonance Imaging of the Lung as an Alternative for a Pregnant Woman with Pulmonary Tuberculosis. *Radiology Case* 2015 May; 9(5):7-13.
26. Turnbull ER, Kancheya NG, Harris JB, Topp SM, Henostroza G, Reid SE: A model of tuberculosis screening for pregnant women in resource-limited settings using Xpert MTB/RIF. *J Pregnancy* 2012, 2012:565049.
27. Morgan R, Ernst A. Interventional Chest Procedures in Pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:61-74. doi:10.1016/j.ccm.2010.10.007
28. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, Ministerio de Salud. Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis, Uruguay 2016.
29. Centers for Disease Control Web site. TB elimination: tuberculosis in pregnancy. <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/specpop/pregnancy.pdf>. 2011.
30. Sonya S, Guerra D, Rich M et al. Treatment of multidrug resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases, *Clinical Infectious Diseases* 2003;36(8):996-1003.
31. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis* 2009;48:1413-1419.
32. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, Marjani M, Shamaei M, Mansouri N, et al. A: Standardised second -line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:547-550.
33. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):310.

e1-310.e33.

34. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 5/14/2016.
35. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, et al. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero del 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:672-684.
36. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División de Programación Estratégica en Salud. Departamento de Salud Sexual y Reproductiva. Programa Nacional ITS-VIH/Sida. Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) Pautas para Diagnóstico, Monitorización y Tratamiento Antirretroviral, 2014. <http://www.infectologia.edu.uy/publicaciones/guias-clinicas/agente-causal/tarv/guias-de-tratamiento-antirretroviral-tarv-uruguay-2014>

Capítulo 11

Tuberculosis con resistencia a drogas: diagnóstico y tratamiento.

Dra. Mariela Contrera

INTRODUCCIÓN

La resistencia a las drogas antituberculosas es un problema creciente en varios países, la OMS estima que la Tuberculosis (TB) multidrogorresistente (MDR-TB) afectó a 500.000 personas en el mundo en 2014 y causó aproximadamente 190000 muertes, constituyendo un problema de salud pública serio para varias regiones. No existen estimaciones oficiales de la TB extensamente resistente (TB XDR), pero en forma creciente diferentes países notifican casos con elevadísima letalidad.

En nuestro país, la resistencia a las drogas en general y la MDR en particular no constituyen un problema significativo hasta el momento. En 2015 se registraron 3 casos, (0,4% de la incidencia) de TB MDR, cifras similares a las registradas en años anteriores.

Esta situación privilegiada de Uruguay en el contexto de América Latina y el mundo, es el resultado de dos hechos de importancia: 1) aplicación a nivel nacional de las normas de tratamiento que elabora el Programa Nacional de Tuberculosis y 2) realización de pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas en todos los casos confirmados bacteriológicamente.

De todas formas, le presencia de un porcentaje elevado y mantenido de pérdida de seguimiento al tratamiento, dificultades en lograr la adhesión al mismo así como la inmigración creciente de personas procedentes de países con alta tasa de TB MDR, constituyen hechos que deben alertar en vistas a estrechar la vigilancia epidemiológica en nuestro país.



1. CLASIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA A LAS DROGAS.

1.1 Según antecedente de tratamiento.

Resistencia Primaria. Resistencia a algún fármaco en pacientes que nunca han recibido tratamiento para TB o han recibido por menos de 1 mes. Este tipo de resistencia es debida a la transmisión de una cepa resistente.

Resistencia secundaria o adquirida. Resistencia a drogas en pacientes que han recibido drogas antituberculosas por más de 1 mes. Es la forma más frecuente y por lo general está causada por tratamientos inadecuados.

El origen de esta resistencia radica en la realización de tratamientos incorrectos que favorecen el predominio o la amplificación de las cepas naturalmente resistentes que habitualmente existen en las poblaciones bacilares. Un ejemplo, es la monoterapia encubierta, producto de una asociación ineficaz de drogas por desconocimiento de resistencia a una o más de las drogas en uso lo que determina la selección de cepas resistentes.

La probabilidad de resistencia adquirida está aumentada en los fracasos de tratamiento y en menor grado en las recaídas y pérdidas de seguimiento (ver Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a TB Drogorresistente.

Fracaso al tratamiento primario.

Contactos de pacientes con TB-DR.

No conversión bacteriológica (cultivo) al 3^o-4^o mes.

Recaídas y pérdidas de seguimiento múltiples.

Comorbilidades que comprometen la absorción de fármacos: desnutrición, diabetes, VIH.

Situaciones de vulnerabilidad social que no favorecen la adherencia al tratamiento: consumidores de drogas ilícitas, personas en situación de calle, situaciones socio-económicas deficitarias, etc.

1.2 Según número y tipo de drogas a las que existe resistencia⁽¹⁾.

La resistencia de la TB resistente a drogas se clasifica en:

Monoresistencia: resistencia solamente a una droga anti-TB de primera línea (DPL); en caso de resistencia a Rifampicina se debe especificar como **Resistencia a Rifampicina**.

Poliresistencia: resistencia a más de una DPL anti-TB que no sea Isoniacida (H) y Rifampicina (R) a la vez.

Multidrogorresistencia: resistencia al menos a la Isoniacida y Rifampicina.

Extensamente resistente: MDR más resistencia a fluorquinolonas y al menos a uno de los inyectables de segunda línea.

2. DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A FÁRMACOS

Las pruebas de sensibilidad a las drogas (PSD), fenotípicas y moleculares y fueron desarrolladas en el capítulo 3 de la *Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis, 2016, Uruguay*.

En nuestro país, en el Laboratorio Central de Bacteriología de la CHLA-EP se realizan las PSD de 1° y 2° línea. Se disponen de técnicas: 1) moleculares: GeneXpert MTB/RIF, Genotype MTB DR plus (HAIN test) 2) fenotípicas: prueba de las proporciones, y cultivos rápidos en sistemas automatizados (MGIT, SIRE) que brindan información sobre sensibilidad a Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Estreptomicina.

Las PSD tiene una alto rendimiento para las H y R mientras que para otras drogas desciende significativamente: 60-70% para Etambutol (E) y Estreptomicina (S) y para la Pirazinamida (Z) es aún menor.

Es importante además de las PSD realizar una exhaustiva revisión del tratamiento y las drogas utilizadas previamente para definir en forma correcta el patrón de resistencia y el tratamiento correspondiente⁽²⁾.

3. TRATAMIENTO de la TUBERCULOSIS RESISTENTE

Los esquemas de tratamiento sugeridos para el tratamiento de la TB-Drogoresistente se basan en un exhaustivo conocimiento de los fármacos antituberculosos, en cuanto a su capacidad bactericida y esterilizante lo cual permite realizar asociaciones efectivas.

La clasificación de los fármacos antituberculosos en 5 grupos, siguiendo el criterio de efectividad, costos y toxicidad es de gran utilidad (ver tabal 2) ^(2,3).

Tabla 2. Clasificación de fármacos antituberculosos.

Grupo 1	Fármacos de primera línea de administración oral ^(a) isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z).
Grupo 2	Fluorquinolonas levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), Ofloxacin (Ofx)
Grupo 3	Inyectables ^(b) Estreptomycin (S), Amikacin (Am), Kanamicin (Kn), Capreomicin (Cm).
Grupo 4	Drogas de segunda línea de menor efectividad ^(c) Cicloserin (Cs), Etionamida (Eto)/ Protionamida (Pto), Ácido paraaminosalícilico (PAS)
Grupo 5	Drogas de efectividad menor y/o escasa experiencia clínica ^(d) Clofazimine (Cf), Linezolid (Lz), isoniacida a altas dosis, amoxicilina-clavulánico, carbapenems, claritromicina

Aclaraciones de Tabla 2 (adaptado de Dr. J. A Caminero, Med Clin (Barc).2010;134(4):173-181).

- a. Incluir todos los posibles.
- b. Utilizar solamente uno de ellos; evitar Estreptomycin por su alta tasa de resistencia.
- c. Utilizar más de uno; el PAS actualmente es escasamente utilizado.
- d. Este grupo se encuentra en revisión y se han revalorizado drogas como la Clofazimine, Linezolid y la inclusión de Isoniacida a altas dosis (15 mg/kg/d) para esquemas de tratamiento de TB Resistente a Rifampicina (RR) o TB MDR.

Las resistencias a la ISONIACIDA, RIFAMPICINA, la MDR y la XDR son las que tienen particular implicancia clínica en la medida que determinan tratamientos sustancialmente diferentes al tratamiento de la TB sensi-

ble. El tratamiento de la TB resistente debe estar a cargo de especialistas en el tema y estandarizado por los programas de Tuberculosis de cada país.

Resistencia a Isoniacida (H).

Se ha observado que los resultados de los pacientes con TB resistente a H presentan peores resultados de tratamiento en relación a los que presentan TB sensible: mayor porcentaje de fracasos, recaídas y en menor grado desarrollo de TB MDR.

La resistencia a la H se puede detectar en 2 situaciones diferentes: antes de iniciarse el tratamiento o durante el mismo, lo cuál es el hecho más frecuente. Esta última situación tiene una relevancia particular, por la realización de una monoterapia encubierta al pasar a la 2ª fase y utilizar solamente la R como droga efectiva. Por lo tanto, es fundamental descartar la resistencia a la R antes de cambiar de esquema de tratamiento (ver Tabla 3)⁽²⁻⁵⁾.

Tabla 3. Tratamiento de la resistencia a Isoniacida (mono o poliresistencia pero CON SENSIBILIDAD a Rifampicina)

Patrón de resistencia	Régimen recomendado	Duración del tratamiento	Comentarios
H (con o sin resistencia a S)	(H)R, Z, E -Lfx.*	6 meses	<p>Situación 1. Conocer resistencia antes de iniciar el tratamiento, por ej: contactos de casos con resistencia a H o contar con los resultados de PSD. Se inicia: (H)RZE- Lfx</p> <p>Situación 2. Conocer resistencia a H luego de iniciado el tratamiento por no contar con resultado de PSD al inicio o desarrollo de resistencia bajo tratamiento de 1ª línea: 2.1 realizar GeneXpert y descartar resistencia a R. 2.2 iniciar esquema (H) R,Z,E- Lfx.</p>

H y E (con o sin resistencia a S).	(H)R, Z- Lfx.	9 - 12 meses.	-Realizar GeneXpert 2° y 3° mes. -En caso de lesiones extensas considerar agregar aminoglucósidos en primeros 2 meses.
------------------------------------	---------------	---------------	---

*Mantener la H permite disminuir el número de comprimidos mediante la administración de dosis fijas combinadas (DFC).

Resistencia a Rifampicina (R).

La Resistencia a la R, en la práctica se asocia en un 90% de los casos a resistencia a la H, por lo cual varios expertos y la OMS en el año 2014 redefinieron el tratamiento en la TB RR recomendando realizar tratamiento para TB MDR más H (ver Tabla 4) ⁽⁴⁾.

Al respecto, es necesario señalar 2 aspectos de importancia que han incidido en estas recomendaciones: 1) las PSD, en particular las moleculares (Genotype MDR TB plus) no tienen un 100% de sensibilidad para el diagnóstico de resistencia a la Isoniacida y 2) la importancia de proteger a las fluorquinolonas en caso de ser necesario su utilización por existencia de multidrogoresistencia.

En países de baja prevalencia de resistencia a R y MDR, se deben seguir algoritmos diagnósticos que utilicen PSD moleculares y fenotípicas para definir los casos de TB con estos patrones de resistencia ⁽⁴⁾.

Tabla 4. Resistencia a rifampicina pero NO a isoniacida

Patrón de resistencia	Régimen recomendado	Duración del tratamiento	Comentarios
Rifampicina (mono o polirresistencia)	-Tratamiento estandarizado de MDR más H o -Tratamiento acortado de MDR más H	18-20 meses 9-12 meses	Ver las secciones correspondientes a tratamiento de MDR.

TUBERCULOSIS MDR.

EL tratamiento de la Tuberculosis MDR es complejo en la medida que los tratamientos implican esquemas prolongados, con drogas costosas y con mayor porcentaje de efectos adversos.

Los principios básicos para el manejo de casos de Tuberculosis MDR son:

1. Evaluación de la historia de drogas utilizadas previamente.
2. Interpretación correcta de los resultados de los PSD a las drogas de 1º y 2º línea. En países con baja prevalencia de MDR, como el nuestro, un caso de TB con este perfil de resistencia exige una evaluación individual ⁽⁴⁻⁶⁾.
3. Manejo de los casos por grupos de especialistas en el tema de TB resistente (en el marco de los Programas de control de la Tuberculosis).
4. Definición del esquema de tratamiento, el cuál debe asociar al menos 4 drogas nunca utilizadas previamente: 2 de ellas se definen como *esenciales* (altamente bactericidas y esterilizantes) y 2 como *acompañantes*, para proteger a las esenciales. Además, se adicionan drogas del 1º Grupo: Pirazinamida (Z) siempre y Etambutol (E) en forma optativa, según exista antecedente de exposición a la misma y resultados de los PSD. Los regímenes que incluyen como drogas esenciales a las Fluorquinolonas (Fq) y drogas inyectables (Grupo 2 y 3) logran tasas de curación elevadas, hasta 85-90%.

Esquemas de tratamiento ⁽⁷⁻⁹⁾.

1) El esquema estandarizado recomendado por OMS en el año 2011 consta de una 1º fase intensiva, con un mínimo de 4 drogas útiles, seguido de una 2º fase, de continuación con un mínimo de 3 drogas.

La fase inicial se mantiene 6 meses o hasta un mínimo de 4 meses luego de la conversión de la bacteriología; la fase de continuación debe prolongarse hasta 16-18 meses de producida la misma.

Esquema estandarizado de tratamiento de TB RR/MDR, OMS 2011.

4-6 Kn (Cm)-Lfx (Mfx) -Eto-Cs-Z/16-18 Lfx (Mfx)/Lx-Eto-Cs-Z

2) Esquema acortado de tratamiento de la TB RR y MDR ^(10, 11).

A partir del año 2010 se comienzan a publicar datos de estudios de cohortes que incluían numerosos pacientes utilizando regímenes acortados con prometedores resultados en relación a eficacia, menos efectos adversos y menos costos.

Posteriormente el estudio STREAM (Evaluation of a Standardised Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis) multicéntrico, randomizado y controlado compara un régimen de 9 meses versus el régimen estándar recomendado por OMS cuyos resultados definitivos se obtendrán en 2018 ⁽¹²⁾.

En 2016, en base a estos resultados, la OMS recomienda en forma condicional un esquema acortado de tratamiento para la TB RR y MDR que incluye una nueva clasificación de fármacos (verTabla 5) ⁽¹³⁾.

Tabla 5. Nueva clasificación de las drogas para tratamientos de TB RR y MDR.

GRUPO A Fluorquinolonas	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin
GRUPO B Agentes inyectables de 2º línea	Amikacina Kanamicina Capreomicina (Estreptomycin) ¹
GRUPO C Otros agentes de 2º línea (parte del core de tratamiento)	Etionamida/Protoniamida Cicloserina Linezolid Clofazimine
GRUPO D Otros agentes (pero no parte del core de tratamiento)	D.1 Pirazinamida Ethambutol Altas dosis de Isoniacida
	D.2 Bedaquilina ² Delamanid
	D.3 Ácido paraaminisalicílico (PAS) Imipenem, Meropenem ³ Amoxicilina-clavulánico ³

1. Estreptomycin no se debe utilizar excepto que no puedan utilizar los otros inyectables y se demuestre sensibilidad a la misma.
2. Bedaquilina y Delamanid son drogas nuevas, costosas, con potenciales efectos adversos severos por lo que su recomendación es condicional (por ejemplo en caso de no poder utilizar drogas

del Grupo A o B, requieren estricta supervisión, TB-XDR, etc).

3. Carbapenems y Amoxicilina-clavulánico se utilizan asociados; clavulánico solamente está disponible asociado con Amoxicilina.

Esquema acortado de tratamiento de TB RR/MDR es el siguiente:

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H altas dosis- E/5 Mfx-Cf-Z-E.

Para aplicar este régimen se deben cumplir los siguientes criterios:

- No existir resistencia o sospecha de la misma a alguna de las drogas que lo componen.
- No existir exposición previa por 1 o más meses a cualquiera de las drogas de 2º línea del esquema.
- Embarazo.
- Enfermedad extra-pulmonar.
- No contar con 1 o más drogas del esquema en el país.

MANEJO ESPECIALIZADO DE TB MDR.

El tratamiento de TB RR y MDR requiere del manejo de expertos por tratarse de tratamientos prolongados, con múltiples drogas y frecuentes efectos adversos. Se realizan controles seriados bacteriológicos y clínicos destinados a detectar efectos adversos (ejemplo; estudios de agudeza visual, audiometría, función hepática, etc). La hospitalización no es indispensable excepto que existan complicaciones, intolerancia a los fármacos o comorbilidades.

Los programas de tuberculosis deben asumir el manejo de estos pacientes en todos los aspectos: diagnóstico, tratamiento, seguimiento, control de contactos y notificaciones.

PREVENCIÓN DE LA TB RESISTENTE.

- Búsqueda y estudio de contactos de pacientes con TB MDR: realizar según las recomendaciones sobre *Control de Contactos de la Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis, 2016, Uruguay*. Se deberá ser

muy exhaustivo en el estudio de los mismos teniendo en cuenta que los pacientes con TB MDR frecuentemente tienen el antecedente de una TB previa y la transmisión puede estar presente desde mucho antes de que se realice el diagnóstico del caso índice.

-Tratamiento preventivo. Existe muy poca evidencia para recomendar el tratamiento preventivo con drogas de segunda línea. Por lo tanto, se debe realizar un control clínico cada 6 meses en los primeros 2 años de los contactos estrechos aún cuando no presenten síntomas, priorizando los niños y personas con VIH^(7,8,14).

-Consulta oportuna de los contactos frente a la aparición de síntomas sugestivos y realización de estudios (radiología, bacteriología).

- Lograr adhesión del paciente al tratamiento para lo cual el apoyo a la familia y el entorno son fundamentales.

- Destinar recursos médicos-asistenciales y sociales por parte de los programas de Tuberculosis para pacientes con TB MDR.

Por último, los sistemas de salud deben asumir un mayor compromiso en buscar las estrategias que permitan que los pacientes con TB sensible adhieran al tratamiento y se logre el éxito del mismo como forma de evitar el desarrollo de TB MDR en la población.

Bibliografía.

1. World Health Organization. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis -revisión, 2013.
2. Caminero JA. Tratamiento de la Tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. *Med Clin (Barc)* 2010;134(4): 173-181.
3. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar.
4. World Health Organization. Companion handbook to WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11
5. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB 2018.7
6. Yakrus M, Driscoll J, Lentz A et al. Concordance between Molecular and Phenotypic testing of Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates for Resistance to Rifampin and Isoniazid in the United States. *J Clin Microbiologic.* 2014 Jun; 52 (6): 1932-1937.
7. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2011.6.
8. Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
9. Scardigli A, Caminero J. Management of drug-resistant tuberculosis. *Curr Respir Care Rep* (2013) 2:208-217.
10. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. (2012) Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: an individual Data Meta-analysis of 9153. *Plos Med* 9 (8):e 100 1300.doi:10.1371/journal.pmed.100 1300.
11. Armand Van Deun, Aung Kya Jai Maug, et al. Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 182,684.692, 2010.
12. Riya Moodley and Thomas R. Godec on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 29-35.

- 13.** World Health Organization. Treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04.
- 14.** Van der Werf MJ et al. Lack of evidence to support policy development for management of contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients: two systematic reviews. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2012;16(3):288-296.

Capítulo 12

Prevención y control de la transmisión de tuberculosis en centros asistenciales y en el personal sanitario

Dra. Daniela Paciel y Dr. Henry Albornoz

La transmisión de la tuberculosis (TB) en los centros de atención de salud a los pacientes y los trabajadores de la salud ha sido reportado en prácticamente todos los países del mundo independientemente de la incidencia de tuberculosis local.¹⁻² Dentro de las poblaciones en riesgo de tener una tuberculosis se encuentran los trabajadores sanitarios que asisten a diferentes poblaciones en riesgo. Destacamos que se considera personal de salud a médicos, licenciados en enfermería, auxiliares de enfermería, fisioterapeutas, estudiantes, voluntarios, auxiliares de servicio, servicio de tisanería, economato y personal de mantenimiento y personal contratado por empresas para el cuidado de personas.³

El riesgo de infección tuberculosa y enfermedad aumenta con ciertos factores de riesgo ocupacionales: a) número de años de trabajo en los centros de salud donde los pacientes con TB respiratoria activa son asistidos, b) la atención directa de estos pacientes, c) los trabajadores en los servicios de urgencias o unidades de medicina o medicina intensiva, d) la asistencia de pacientes con VIH e) la participación en los procedimientos médicos que generan aerosoles (como la inducción de esputo, la broncoscopia) y f) malos sistemas de ventilación.⁴⁻⁵

En el 2014 el número de casos de tuberculosis en trabajadores de la salud fue de 22 y en el 2015 de 32 casos.⁶

Los brotes reportados en centros de salud se deben en general al no cumplimiento de las medidas apropiadas de prevención y control. La mayoría de la evidencia disponible para la prevención y control de la transmisión de tuberculosis en centros asistenciales y en el personal sanitario proviene de estudios observacionales, tales como estudios de cohortes o de casos y controles, y desde el análisis cualitativo de brotes.⁷ Es de destacar que desde 1960 se han reportado en EE.UU más de 40 brotes de TB asociados a los cuidados de la salud.⁸

Factores de riesgo

La aerosolización de *M. tuberculosis* se produce cuando los individuos con tuberculosis respiratoria tosen, estornudan o hablan, así como durante procedimientos desencadenantes de tos (por ejemplo broncoscopia), en algunos procedimientos de laboratorio y en autopsias. Una vez que *M. tuberculosis* está aerosolizado es llevado a lo largo de diferentes sectores por las corrientes de aire y puede ser inhalado por otros individuos, con la posibilidad de causar infección. Aunque el riesgo de transmisión de *M. tuberculosis* es muy variable, la presencia de ciertos factores predice un mayor riesgo de transmisión. Estos factores se pueden dividir en: factores del paciente, factores vinculados al diagnóstico/procedimientos de laboratorio, factores vinculados al tratamiento y factores ambientales.^{4,5,8}

Tabla 1. Tipo de factores de riesgo

TIPO DE FACTORES DE RIESGO	FACTORES ESPECIFICOS DE RIESGO
Factores del paciente fuente	TB respiratoria bacilifera (pulmonar o laringea)
	Pacientes con tos
	Infeccion por VIH (retraso del diagnostico por manifestaiones atipicas)
Factores de riesgo vinculados a procedimientos diagnósticos/ de laboratorio	Tos inducida por procedimientos
	Autopsia y preparacion de muestras para patologia
	Manejo inadecuado en el laboratorio de muestras
Factores a vinculados al tratamiento	Retraso en el inicio del tratamiento
	Tratamiento incorrecto, ineficaz
Factores ambientales	Intercambio del aire interno con el externo inadecuado
	Ventilacion inadecuada para eliminar las particulas
	Medidas inadecuadas para la prevencion y control de
	la infeccion por TB
	Duracion de la exposicion
	Superpoblacion
	Ausencia de luz solar
Humedad	
Numero de pacientes con TB respiratoria asistidos	

Adaptado de Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition Chapter 15: Prevention and Control of Tuberculosis Transmission in Health Care and Other Settings.

Clasificación del riesgo

Centro Asistencial

El mismo varía en función del tipo de institución, actividades que se realizan, cumplimiento en la implementación de las medidas de prevención, y características de la población que se asiste. En función de estos determinantes se puede evaluar el riesgo en el personal. Es así que las instituciones se clasifican en riesgo bajo o no bajo.

Tabla 2. Riesgo según las características de la institución.

Categoría de Riesgo	Tamaño de la institución	Número de casos de TB activa por año
Bajo	Hospital >200 camas	< 6
	Hospital < 200 camas	< 3
	Instituciones de larga estadía (residenciales, refugios, etc)	< 3
No bajo	Hospital >200 camas	≥ 6
	Hospital < 200 camas	≥ 3
	Instituciones de larga estadía (residenciales, refugios, etc)	≥ 3
	Enfermerías en establecimientos penitenciarios	≥ 3

Adaptado de Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition Chapter 15: Prevention and Control of Tuberculosis Transmission in Health Care and Other Settings.

Actividades del trabajador sanitario

El riesgo también varía en función de la actividad de cuidado del paciente que se realiza. El riesgo aumenta en función de la duración de la exposición y el mayor inóculo. Por ello se recomienda realizar una evaluación del riesgo previo a interactuar con el paciente con sospecha o enfermedad activa confirmada. Esta valoración del riesgo implica evaluar la probabilidad de exposición al realizar un procedimiento específico en un paciente específico en un ambiente específico y bajo determinadas

circunstancias. En función del mismo se determinan las medidas de prevención adecuadas necesarias para minimizar el riesgo de exposición para el personal, otros pacientes y visitantes.

Tabla 3. Riesgo según tareas realizadas por el personal sanitario.

Riesgo alto	Riesgo Intermedio	Riesgo bajo
Procedimientos que inducen tos (aspiración de secreciones traqueales, esputo inducido)	Tarea que requiere contacto directo con el paciente habitual donde puede haber pacientes con TB enfermedad	Tarea que requiere mínimo contacto con el paciente (repcionistas, administrativos)
Autopsia		
Muestras histopatológicas	Limpieza de habitaciones de pacientes con enfermedad respiratoria por TB.	Tarea en unidades que tienen baja probabilidad de tener pacientes con TB enfermedad
Broncoscopía		
Procedimientos de laboratorio de microbiología #		

Adaptado de Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition Chapter 15: Prevention and Control of Tuberculosis Transmission in Health Care and Other Settings

Es el considerado de mayor riesgo para infección latente por TB, principalmente por formación de aerosoles al manejar los especímenes y los aislamientos, debiéndose cumplir las normas de bioseguridad.

Prevención y control de la transmisión de *M. tuberculosis*

Medidas administrativas: Las medidas de control administrativas reducen la exposición del trabajador sanitario y de pacientes. Son medidas institucionales que intentan reducir el tiempo entre el ingreso a la institución del paciente con TB enfermedad, el diagnóstico y el inicio del mismo en una habitación de aislamiento respiratorio. Incluyen la realización de PPD a los trabajadores expuestos, el acceso a la quimioprofilaxis, el diagnóstico del trabajador con TB enfermedad, valoración del riesgo de la institución así como programas de educación del personal. Todos los centros independientemente del riesgo deben contar con un programa de manejo de la TB, idealmente enmarcado en las funciones de los Comité de Prevención y Control de las Infecciones Hospitalarias (CIH).

Medidas ambientales: Las medidas de control ambientales reducen la concentración de gotitas con núcleos infecciosos. Son las implementadas para reducir la probabilidad de exposición a *M. tuberculosis* del personal sanitario, otros pacientes y visitantes a los centros de salud.

Esto incluiría sistemas de ventilación en las áreas con pacientes, uso de irradiación germicida ultravioleta y filtrado del aire con filtro de alta eficiencia (filtros HEPA).

Medidas de protección personal: Consiste en el uso de protección respiratoria personal para proteger al personal de salud en áreas donde la concentración de núcleos de gotitas no puede ser reducida adecuadamente por medidas de control administrativas y ambientales. Son las medidas dirigidas al personal sanitario en forma individual para prevenir la infección (como el uso de máscaras de alta eficiencia).

Identificación de pacientes con TB enfermedad respiratoria

En nuestro país el diagnóstico tardío se da en aproximadamente 2/3 los pacientes con TB enfermedad activa (con bacteriologías con alta carga bacilar y/o lesiones radiológicas avanzadas). Esto resulta en un aumento en la exposición del personal sanitario y de otros pacientes.

Se debe tener sospecha de TB activa respiratoria cuando el paciente presenta tos de 2 a 3 semanas de duración con o sin pérdida de peso y fiebre con factores de riesgo, lo que debe conllevar la sospecha e investigación de una eventual TB enfermedad activa como causa.

Los factores de riesgo pueden ser individuales, epidemiológicos y sociales⁴⁻⁵ (ver también capítulo 3 de Guía Nacional para el manejo de la tuberculosis).⁶

Para considerar a un paciente con sospecha de enfermedad activa por TB (para iniciar búsqueda diagnóstica y/o iniciar precauciones respiratorias) el criterio más sensible es la tos por más de 2 semanas, pero mayor de 3 semanas es más específico.

El diagnóstico rápido de TB respiratoria puede ser dificultoso en particular en casos de presentación clínica atípica, con baciloscopías, lesiones no cavitadas en la radiografía de tórax y paucisintomáticos. Las manifestaciones atípicas son más frecuentes en pacientes añosos y en inmunodeprimidos.

Precauciones respiratorias (por transmisión aérea o aerosoles)

La transmisión se produce por la diseminación de gotas evaporadas de tamaño menor o igual a 5 micras o de partículas de polvo que contienen el agente infeccioso. Las mismas pueden permanecer en suspensión o depositarse y se pueden diseminar a distancia con las corrientes de aire. Estas partículas se generan desde los pacientes, al toser o estornudar e

incluso al hablar, o durante la realización de procedimientos que las puedan aerosolizar. Dentro de estos procedimientos se destaca la intubación traqueal, la ventilación no invasiva, la aspiración de las secreciones nasofaríngeas o traqueales en pacientes intubados, manejo de la vía respiratoria en paciente traqueostomizados, la realización de broncoscopía y laringoscopia y las nebulizaciones.

Instauración de precauciones: detección precoz, medidas de control, diagnóstico y tratamiento rápido y adecuado

La medida más importante para evitar la transmisión es mantener un alto índice de sospecha y detectar precozmente los posibles casos de infecciones transmisibles.

Las precauciones deben iniciarse tan pronto como sea posible en todos los casos de tuberculosis sospechada o confirmada que ingresen a la institución. Los pacientes incluso los niños, que tengan signos o síntomas de TB o que tengan baciloscopías positivas en secreciones respiratorias (esputo, lavado bronquiolo alveolar) o que tengan un estudio imagenológico compatible con TB deben de ser aislados en una habitación para tal fin.

Una vez que se inician las precauciones respiratorias el paciente debe permanecer bajo las mismas hasta que se discontinúen por indicación médica. El paciente puede salir de la habitación para los traslados y estudios que sean necesarios sólo si cumple con las medidas de precaución respiratorias, es decir el uso de mascarilla adecuada.

Ubicación del paciente

La dificultad de asegurar la separación eficaz de los pacientes refuerza la necesidad de evitar el ingreso al hospital, o rápidamente dar el alta a los pacientes, con sospecha de tuberculosis confirmada.³

Si el paciente es hospitalizado se debe hacer en una habitación individual, con acceso restringido y con cartelería adecuada. Las condiciones de ventilación de la habitación y de eliminación del aire de la misma es discutida y aún no hay unanimidad.⁹ Está bien establecida la necesidad de un alto recambio con aire fresco y la necesidad de la eliminación del aire de la habitación en forma segura.¹⁰⁻¹¹ De acuerdo a las regulaciones de países con altos estándares de control de infecciones el paciente preferentemente tiene que colocarse en habitación individual que cumpla con las condiciones de una habitación de aislamiento para transmisión aérea (AIIR de la lengua inglesa), esto implica presión negativa respecto a las áreas adyacentes, 6 a 12 recambio de aire por hora y eliminación del

aire directamente hacia el exterior o si hay recirculación, filtrado del aire con filtro de alta eficiencia (filtros HEPA).

Por otra parte se ha demostrado que se puede lograr una eficacia similar en la dilución del aire con sistemas de ventilación natural, siempre que las condiciones ambientales lo permitan (clima templado al menos). Mantener la ventana abierta permite más de 15 recambios de aire por hora, por lo tanto estas medidas prácticas de ventilación básicas podrían ser aplicadas si no se dispone de las condiciones de ingeniería de ventilación planteadas por las distintas guías.¹²⁻¹³

La seguridad para entrar en la habitación luego de un procedimiento con generación de aerosoles o luego de que el paciente con TB respiratoria es dado de alta, depende del nivel de ventilación de la habitación (expresado como recambios del aire) y del tamaño de la misma, según los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) con 6 recambios de aire por hora se logra la remoción del 99,9% de los microorganismos luego de 69 minutos.⁵

Una vez removido el aire, los procedimientos de limpieza de rutina utilizados en las habitaciones hospitalarias pueden ser efectuados para la limpieza terminal de las habitaciones para aislamiento respiratorio AIIR (por sus siglas en inglés, *Airborne Infection Isolation Rooms*). Si una habitación se encuentra todavía en uso durante la limpieza, el personal de higiene debe usar una máscara de alta eficiencia.

Otra medida que eventualmente puede ser utilizada, en particular si en el sistema de ventilación existiera recirculación del aire es el uso de lámparas de radiación ultravioleta. Se comercializan habitualmente como lámparas germicidas emisoras de UV-C, con una longitud de onda predominante de 253,7 nanómetros. Pueden colocarse en los conductos de salida del aire antes de que recircule debiendo asegurarse un flujo de aire adecuado a través de los conductos o en la parte superior de una habitación o cabina. Debido a que tanto la instalación como el mantenimiento son complicados y que existe la posibilidad de producir efectos secundarios, esta medida se recomienda como último recurso.³⁻⁴

Traslados

Los traslados del paciente fuera de la habitación AIIR deben ser restringidos al mínimo necesario y se debe asegurarse las precauciones planteadas.

Previo al mismo el personal sanitario, el de transporte y el del servicio



que reciba al paciente deben ser informados de la situación del paciente y de las precauciones a realizar.

El paciente debe utilizar una mascarilla de tipo quirúrgica siempre que se encuentre en un ambiente en el cual las condiciones de ventilación no estén aseguradas. El paciente además debe adherir estrictamente a la etiqueta de higiene respiratoria y tos. Las lesiones cutáneas en los casos de tuberculosis cutánea que exudan deben cubrirse.

Si el paciente es trasladado en vehículo a otra institución debe ser en un vehículo bien ventilado (por ejemplo, pueden abrirse las ventanas).

Equipo de Protección Personal

Debe restringirse al mínimo necesario el personal que entre a la habitación y debe usar mascarillas de alta eficiencia (N95 o similar) colocadas previo al ingreso. El personal que acompaña al paciente durante los traslados debe usar mascarillas de alta eficiencia si el traslado incluye compartir espacios cerrados (vehículos, ascensores, etc) o si el paciente no adhiere al adecuado uso de la mascarilla quirúrgica y/o la etiqueta de higiene respiratoria y tos.

El retardo en la sospecha y el diagnóstico y la no implementación de las precauciones en este grupo de pacientes se ha asociado a aumento en la transmisión e incluso a brotes de tuberculosis multi-resistente.¹⁴

Hasta ser ingresado en una habitación no compartida el paciente con sospecha o TB respiratoria confirmada debe utilizar una mascarilla quirúrgica. Esta medida, así como la habitación no compartida y la restricción en los traslados son medidas para disminuir la transmisión entre pacientes principalmente. Si no se cuenta con habitaciones suficientes se debe priorizar el riesgo, pero los pacientes con sospecha o TB confirmada no deberían compartir habitación dado que se puede tratar de cepas diferentes.

El inicio temprano de tratamiento anti-tuberculoso es otra medida eficaz para limitar el riesgo de transmisión en el hospital y junto con la externalización del paciente son dos de las medidas recomendadas tanto por la OMS, como por los CDC y el gobierno de Canadá.⁴⁻⁵

Máscaras de alta eficiencia y mascarillas quirúrgicas

La protección respiratoria de los trabajadores sanitarios implica el uso de una máscara de alta eficiencia con un filtro de clase equivalente a

o más alto que un N95, para evitar la inhalación de aerosoles que contienen microorganismos infecciosos. Estas máscaras están certificadas para filtrar el 95% de partículas de diámetro 0.3 micras o más grandes con un escape menor al 10%.

Una mascarilla quirúrgica sólo se utiliza como una barrera física y para evitar la transmisión de agentes infecciosos por parte de la persona que la lleva, no estando diseñadas para la protección respiratoria del personal sanitario ya que tienen menos de un 50% de efectividad en la filtración de núcleos de gotitas pequeñas (1-5 micras). Las mascarillas usadas por los pacientes con enfermedad respiratoria sirven como una medida de control de las gotitas que expulsan estos pacientes. Existe la preocupación que debido a que las mismas son sueltas, pueden permitir el escape de gotitas en el aire (en particular durante la tos) a diferencia del ajuste hermético de las máscaras N95, pero estas últimas pueden ser incómodas para los pacientes (particularmente aquellos con reserva respiratoria limitada).

Se recomienda que en todos los hospitales, incluidos los que tienen una política de transferencia de salida para los casos de la tuberculosis activa, las máscaras N95 deben estar disponible para el personal sanitario cada vez que un paciente tenga sospechosa o tenga una TB confirmada. Esto es particularmente importante porque la mayoría de los hospitales de bajo riesgo pueden no contar con AIIR en el que se alojen los pacientes a la espera de la transferencia.

Utilizar N95 o FFP 2: si realiza actividades con riesgo bajo-moderado como entrar en habitaciones de aislamiento respiratorio, asistencia en urgencias y consultas a pacientes de alto riesgo de padecer enfermedades de transmisión aérea, laboratorios donde se procesen mycobacterias (siempre que se trabaje en cabina de flujo laminar).

Utilizar N95 e idealmente FFP3: si realiza actividades con riesgo alto como broncoscopias, técnicas de inducción de esputos y aspiración de secreciones, intubación traqueal, autopsias de pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedades de transmisión aérea, manipulación de muestras de estos pacientes en Anatomía Patológica, drenajes de abscesos tuberculosos, traslado en ambulancia de estos pacientes.

A continuación se describen los pasos para una correcta colocación de las máscaras de alta eficiencia:



PASO 1

Sostenga la máscara tipo respirador en la palma de la mano con la parte que cubre la nariz en la punta de sus dedos permitiendo que las bandas para la cabeza cuelguen libremente debajo de su mano.



PASO 2

Coloque la máscara tipo respirador debajo de su mentón con la pieza nasal hacia arriba.



PASO 3

Estire la banda superior sobre su cabeza dejándola alta en la parte posterior de su cabeza. Estire la banda inferior sobre su cabeza y colóquela alrededor del cuello por debajo de las orejas.



PASO 4

Coloque los dedos y ambas manos en la parte superior de la pieza nasal metálica. Moldee esta parte (USANDO DOS DEDOS DE CADA MANO) a la forma de su nariz. Presionar el área para la nariz usando sólo una mano puede dar como resultado un rendimiento menos efectivo del respirador.



PASO 5

Cubra el frente de la máscara tipo respirador con ambas manos, cuidando de no modificar la posición de la misma.



PASO 5a: Control de sellado positivo

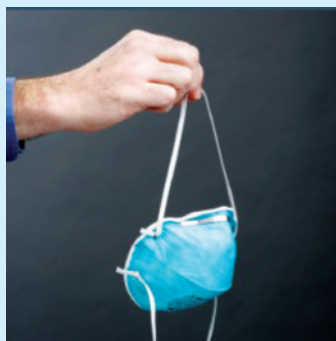
- Exhale abruptamente. Se genera presión positiva, no debiendo constatarse filtración. Si hay filtración, ajuste la posición y/o las bandas tensoras. Vuelva a evaluar el sello.
- Repita los pasos hasta que el respirador quede bien sellado.

PASO 5b: Control de sellado negativo

- Inhale profundamente. Si no hay filtración, la presión negativa hará que el respirador se adhiera a su rostro.
- La filtración ocasionará pérdida de presión negativa en el respirador por causa del ingreso de aire a través de aberturas en el sello.

Si no puede obtener un ajuste y sellado adecuado, pida ayuda o pruebe otro tamaño o modelo.

Retiro de la máscara tipo respirador



- No tocar la parte delantera de la máscara.
- Quítese la máscara jalando la banda elástica inferior sobre la cabeza sin tocar la máscara.
- Y luego lo mismo con la banda superior
- Si está humedecida la máscara descártela

Disponible en:

https://www.cdc.gov/niosh/npptl/topics/respirators/disp_part/respsource-3surgicaln95.html

https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-133_sp/pdfs/2010-133_sp.pdf

Suspensión de precauciones aéreas⁴

Las medidas deben ser suspendidas por personal autorizado y designado para esta función, quienes también deben auditar el cumplimiento de

las mismas y los posibles quiebres.

Las precauciones aéreas se suspenden si existe un diagnóstico alternativo o al menos tres baciloscopías negativas de muestras de esputo tomadas separadas por al menos por una hora entre cada muestra (la primera habiendo sido obtenida en la mañana).

Si la sospecha clínica es fuerte y persiste a pesar de las tres muestras de esputo negativas y no se dispone de un diagnóstico alternativo, se recomienda mantener las precauciones.

Aunque la duración de la transmisibilidad en el paciente bajo tratamiento aún no está clara es sabida la rápida reducción de la tos y el número de bacterias viables en el esputo una vez iniciado el mismo. Es por ello que en los pacientes bajo tratamiento, las precauciones aéreas se pueden suspender si se cumplen los siguientes criterios:

- a. se completaron dos semanas de tratamiento antituberculoso estándar
- b. el paciente muestra evolución a la mejoría clínica general
- c. la baciloscopía es negativa de tres muestras de esputo separadas por al menos por una hora entre cada muestra (la primera habiendo sido obtenida en la mañana)

Para los pacientes con tuberculosis multi-resistente documentada o sospechada, se recomienda la negativización de los cultivos para la suspensión de las precauciones.

Alentar el tratamiento ambulatorio de la tuberculosis

Uno de los medios más eficaces para reducir el riesgo de la transmisión nosocomial es evitar la hospitalización si fuera posible y tratar a los pacientes en forma ambulatoria. Se puede dar el alta para que reciban atención ambulatoria después de una hospitalización inicial corta. Si se recurre a la hospitalización, los pacientes deben reevaluarse con frecuencia para alta precoz.³

Condiciones para alta domiciliaria en caso que el paciente aún no tenga 15 días de tratamiento antituberculoso:

- El paciente este tolerando el tratamiento antituberculoso y re-

ciba una supervisión del mismo.

- Se debe planificar la concurrencia a un centro periférico de la CHLA para continuar tratamiento supervisado.
- En caso de concurrir a centros de salud en estos primeros 15 días debe utilizar una mascarilla quirúrgica.
- No compartir la habitación con otras personas, con especial énfasis si hay menores de 5 años o inmunosuprimidos (a excepción de que se encuentren recibiendo tratamiento o quimioprofilaxis para TB)
- No debe tener visitas excepto del personal sanitario.
- La persona no debe concurrir a su trabajo u otros lugares públicos cerrados y limitar las salidas.
- El paciente no puede usar medios de transporte públicos, si debe hacerlo debería utilizar una mascarilla quirúrgica.
- Aquellos con TB multi-resistente o con resistencia a rifampicina deben estar bajo tratamiento y tener cultivos negativos previo a discontinuar las precauciones.

Casos de TB confirmada

Pacientes con tuberculosis respiratoria drogo sensible con bacilosco-pías negativas y cultivo positivo:

Se deben mantener bajo precauciones respiratorias hasta la mejoría clínica y al menos 2 semanas de tratamiento efectivo completadas. Pueden ser dados de alta a domicilio durante el período que requieren precauciones respiratorias (es decir antes de dos semanas cumplidas de tratamiento) si hay mejoría clínica, si no se sospecha resistencia y si no hay contraindicaciones para el alta domiciliaria.

Pacientes con tuberculosis respiratoria drogo sensible con bacilosco-pías positivas y cultivo positivo:

Se deben mantener bajo precauciones respiratorias hasta la mejoría clínica y al menos 2 semanas de tratamiento efectivo basado en la susceptibilidad del cultivo y presentar al menos tres baciloscopías en muestras de esputo separadas negativas. Pueden ser dados de alta a domicilio durante el período que requieren precauciones respiratorias (es decir antes de dos semanas cumplidas de tratamiento) si hay mejoría clínica, si no se sospecha resistencia, y si no hay contraindicaciones para el alta

domiciliaria.

Pacientes con esputos persistentemente positivos:

Pueden ser dados de alta a domicilio durante el período que requieren precauciones respiratorias (es decir antes de dos semanas cumplidas de tratamiento) si hay mejoría clínica, si no se sospecha resistencia, y si no hay contraindicaciones para el alta domiciliaria. Si los cultivos de los especímenes continúan siendo positivos luego de 4 meses de tratamiento o se hacen positivos luego de un período de negatividad se deben realizar test de susceptibilidad y consulta con infectólogo.

Pacientes con TB multi drogo resistente o con mono resistencia a Rifampicina:

Deben mantenerse las precauciones aéreas por toda su estadía hospitalaria o hasta que tenga tres muestras de esputo consecutivas con cultivo negativo luego de 6 semanas de incubación.

Diagnóstico de infección latente como parte de la prevención y control de infecciones en Hospitales.

PPD de base (a todos los trabajadores sanitarios en todos los centros de salud una vez que ingresan)

La importancia de la realización de un PPD de base para todos los trabajadores sanitarios que podrían estar expuestos en todo los centros de atención debe ser enfatizada. Se debe realizar a todos los trabajadores, excepto a aquellos que tengan documentado una prueba positiva previa (PPD \geq 10 mm) o los que hayan padecido la enfermedad. Si el resultado es negativo y es el primer mantoux que se realiza al trabajador, se repetirá un segundo test (booster), que es el que se considera definitivo a los 7-21 días del primero. Si este resultado es negativo no proceden más actuaciones por el momento. También se realizará PPD a aquellos trabajadores con historia verbal de resultado positivo previo y que no disponen de documento acreditativo. No se repetirá el PPD si hay uno positivo previo documentado.

Se recomienda un PPD anual en los trabajadores sanitarios (con PPD basales negativos) que participan en actividades de riesgo intermedio o alto riesgo. El uso de IGRA seriado a los trabajadores sanitarios no se recomienda porque los estudios han mostrado altas tasas de conversiones y reversiones no relacionadas con la exposición o el tratamiento.

PPD posterior a la exposición

Cualquier trabajador de salud que tenga exposición sin protección a un paciente en el que se confirme una tuberculosis respiratoria deben ser considerados en riesgo de haber sido infectado. El riesgo del trabajador se evaluara teniendo en cuenta el tipo de actividad que realiza, el tiempo de exposición, y el lugar (ver tablas 1, 2 y 3) Se realizara evaluación clínica del trabajador, PPD y RxTx. Ver control de contactos en Capítulo 6 de Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis, 2016. Si el PPD es negativo se repetirá a los 3 meses.

Características de un programa efectivo de control de prevención de tuberculosis ⁴

El objetivo es la prevención de la transmisión de *M.tuberculosis* al personal sanitario, otros pacientes y visitantes.

Lo primero a realizar es una evaluación del riesgo institucional.

Sin importar el riesgo institucional, se sugiere:

- Se debe delinear claramente la responsabilidad para el desarrollo, revisión y evaluación de los componentes del programa. La evaluación debe incluir controles de calidad y auditorías de cada uno de los componentes (administrativo, ambiental y de las medidas de protección personal). Se debe designar al personal responsable.
- Se deben tomar medidas para la rápida identificación, aislamiento y tratamiento de los pacientes, la reducción de la transmisión por medidas ambientales y la protección del staff a través del uso de medidas de protección personales adecuadas, educación y realización de PPD.
- Se debe realizar una revisión anual de los índices de transmisión en el personal sanitario. Es decir: tasa de conversión de PPD, número total de pacientes por año con enfermedad TB respiratoria ingresados, el número de episodios de exposición ocupacional (ejemplo: número de pacientes admitidos con enfermedad TB respiratoria en los que no se realizaron precauciones respiratorias mientras fueron asistidos) y el número de pacientes admitidos que fueron diagnosticados por autopsia.
- Un informe anual de las condiciones clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los pacientes diagnosticados con TB en el hospital debe estar disponible para el personal sanitario que trabaja con estos pacientes. Esto alertaría sobre los pacientes

con riesgo de TB enfermedad y de sus manifestaciones clínicas.

- Consideraciones adicionales como alto índice de sospecha o aumento en la vigilancia para prevenir la transmisión previo al diagnóstico, se recomiendan cuando se asiste a inmunocomprometidos en los que el riesgo de progresión de infección latente a enfermedad activa por TB es mayor. Esto incluye pacientes oncológicos, en hemodiálisis y HIV.
- En instituciones de bajo riesgo se sugiere además que el programa de tuberculosis incluya:
- Protocolos de tamizaje para el diagnóstico de pacientes con síntomas respiratorios de TB enfermedad respiratoria y pre arreglos para la transferencia de estos pacientes a otro centro que cuente con las medidas ambientales necesarias.
- Si la política del centro es la transferencia de estos pacientes deben contar de todas formas con área bien ventilada o con puerta que pueda mantenerse cerrada lejos de pacientes de alto riesgo, donde puedan permanecer los pacientes hasta su traslado.
- Los administradores hospitalarios deberían realizar la planificación del número necesario de camas y centros que puedan recibir a estos pacientes.

En centros asistenciales que no se consideren de bajo riesgo se sugiere que el programa de tuberculosis sea manejado por el CIH (Comité de Infecciones Hospitalarias) con miembros que tengan la autoridad para el manejo de las medidas para la prevención y control de infecciones. También debe haber representantes en el programa de otras áreas fundamentalmente de dirección, salud ocupacional, laboratorio y licenciados en enfermería.

Se debe realizar educación del personal sanitario en cuanto a cómo protegerse a sí mismos de la exposición a *M. tuberculosis*. Debe realizarse educación al momento de la contratación así como en forma periódica de las medidas para la prevención y control de infecciones.

Ventilación hospitalaria³⁻⁵

Ventilación de presión negativa: permite controlar la dirección del flujo de aire de manera tal que la habitación con presión negativa tiene una presión inferior que las áreas adyacentes, lo cual impide que el aire fluya hacia fuera de la habitación y pase a las habitaciones o áreas adyacentes.

Ventilación mecánica: métodos usados para dirigir el flujo de aire y pro-

ducir presión negativa en las habitaciones de aislamiento (por ejemplo, ventilador de ventana, sistemas de ventilación con extracción, etc.).

Ventilación natural: se define como el movimiento natural del aire para lograr la dilución y el intercambio de aire en un área donde el aire ambiental circula libremente a través de las ventanas abiertas.

Ventilación por extracción: es la técnica de control más eficaz (por ejemplo, campanas extractoras de laboratorio, tiendas, cabinas, dispositivos de ventilación) para contener las partículas suspendidas en el aire cerca de la fuente antes de que puedan dispersarse ampliamente por el aire.

La técnica más sencilla y menos costosa es eliminar y diluir el aire de las áreas de pacientes con TB lejos de pacientes sin TB al maximizar la ventilación natural mediante ventanas abiertas y puertas cerradas.

Hay métodos más complejos y eventualmente más costosos que incluyen el uso de ventilación mecánica (por ejemplo, ventiladores de ventana, sistemas de ventilación por extracción, etc.) en habitaciones de aislamiento o pabellones para producir presión negativa e impedir que el aire contaminado escape a pasillos y otras áreas circundantes. Los métodos adicionales incluyen filtración del aire para extraer partículas infecciosas y radiación ultravioleta germicida (RUVG) para eliminar los bacilos de *M. tuberculosis*.

El diseño del establecimiento, el clima de la zona, el tipo de población de pacientes asistidos, el número de pacientes con TB asistidos en el establecimiento y los recursos disponibles determinarán el tipo de medidas de control ambientales para cada establecimiento. A fin de maximizar el beneficio, los esfuerzos para mejorar la ventilación deben incluir la consulta con un experto en control ambiental. Independientemente de las medidas de control ambientales en vigencia, debe evaluarse regularmente su funcionamiento adecuado.

Un número de diferentes organizaciones reconocidas han hecho recomendaciones con respecto a los niveles de ventilación para reducir el riesgo de transmisión de patógenos transportados por el aire, incluyendo *M. tuberculosis* y Virus Varicela Zoster. Estas organizaciones han publicado diferentes normas de ventilación para AIIR y otras áreas de atención al paciente en hospitales. Las diferencias entre estas recomendaciones no se basan en la consideración de diferentes pruebas, sino en la evaluación del riesgo-beneficio de cada organización.

Con la excepción de las áreas en las que se realizan procedimientos quirúrgicos, la dirección del flujo de aire debe ser hacia el interior de la habitación (presión negativa), y luego hacia el exterior. Para lograr esto,

el sistema de ventilación debe estar diseñado para funcionar de tal manera que la habitación esté a presión más negativa en relación al pasillo. Una antesala no es esencial si el diferencial de presión es adecuado. Las ventanas y puertas deben mantenerse cerradas en todo momento, incluso durante y después de procedimientos que generen aerosoles (el tiempo suficiente para el recambio de aire de la habitación). La apertura de ventanas puede causar inversión de la dirección del flujo de aire, dependiendo de la prevalencia de la dirección del viento y la temperatura exterior. El aire debe salir al exterior a través de un sistema específico. Es importante que no vuelva a introducirse al edificio o a un edificio ocupado adyacente. Si se hace recircular el aire, o si el aire expulsado podría llegar a reingresar en el edificio, se debe pasar a través de un filtro HEPA antes de su salida al exterior. Dentro de las instalaciones existentes, el uso de unidades de filtro HEPA para recircular el aire de nuevo en la habitación y/o irradiación ultravioleta germicida (que tiene actividad bactericida contra *M. tuberculosis*) pueden ser métodos complementarios para eliminar o reducir la viabilidad de *M. tuberculosis* en el aire.

La tasa de renovaciones de aire y la dirección del flujo de aire deben ser verificados por lo menos cada 6 meses cuando la habitación no está siendo utilizada como un AIIR. Cuando el AIIR está en uso, la dirección del flujo de aire debe ser verificada diariamente utilizando monitores electrónicos de presión. La verificación debe ser realizada con monitores electrónicos adecuados o eventualmente mediante el uso de tubos de humo (método para vigilar la extracción adecuada del flujo de aire mediante el uso de humo, y para determinar la función correcta de los sistemas de ventilación). El número de AIIRs necesarios en hospitales que no sean considerados de bajo riesgo debe basarse en el número de pacientes que ingresan cada año con diagnóstico de TB respiratoria sospechosa. En organizaciones con muy pocos ingresos por tuberculosis, se debe decidir el número de AIIRs por las autoridades de la organización de acuerdo con un análisis de la utilización de AIIR en los 2 o 3 años anteriores.

Bibliografía

1. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Jun; 11(6):593-605.
2. Baussano I, Nunn P, Williams B, Pivetta E, Bugiani M, Scano F. Tuberculosis among Health Care Workers. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(3):488-494. doi:10.3201/eid1703.100947
3. Granich R, Binkin NJ, Jarvis WR, Simone PM. Normas para la prevención de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de asistencia sanitaria en condiciones de recursos limitados. OMS 2002. WHO/CDS/TB/99.269
4. Canadian Tuberculosis Standards 7th Edition Chapter 15: Prevention and Control of Tuberculosis Transmission in Health Care and Other Settings. www.phac-aspc.gc.ca
5. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. *Recommendations and Reports*. December 30, 2005 / 54(RR17);1-141
6. Guía Nacional para el manejo de la tuberculosis. Capítulo 3 · Diagnóstico de tuberculosis. (http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&slug=tuberculosis-guia-nacional-para-el-manejo-uruguay&Itemid=307)
7. CDC. *Epidemiology Notes and Reports*. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis to health-care workers and HIV-infected patients in an urban hospital—Florida. *MMWR* 1990;39:718-22
8. Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Control*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011
9. Knibbs LD, Morawska L, Bell SC, et al. Room ventilation and the risk of airborne infection transmission in 3 health care settings within a large teaching hospital. *Am J Infect Control* 2011;39:866-72
10. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M, Canadian Collaborative Group in Nosocomial Transmission of TB. *Ann Intern Med* 2000; 133: 779-89

11. Fica C, Alberto, Cifuentes D, Marcela, Ajenjo H, M. Cristina, Jemenao P, M. Irene, Zambrano O, Alejandra, Febré V, Naldy, Delpiano M, Luis, Diomedi P, Alexis, & Ramonda C, Paulina. (2008). Tuberculosis in healthcareworkers. *Revista chilena de infectología*, 25(4), 243-255. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000400001>
12. Qian H, Li Y, Seto H, Ching P, Ching W, Sun H. Natural ventilation for reducing airborne infection in hospitals. *Build Environ*. 2010;45:559-565. Tang JW, Li Y, Eames I, Chan PK, Ridgway GL. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J Hosp Infect* 2006;64:100-114.
13. Fennelly KP, Nardell E. THE RELATIVE EFFICACY OF RESPIRATORS AND ROOM VENTILATION IN PREVENTING OCCUPATIONAL TUBERCULOSIS. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:754-75.
14. Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcece CA, Salamina G, D'Amico C, Besozzi G, Caggese L. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Jan;4(1):61-8.

