



ASCOFAME



37

Cuaderno Número 37, Año 5, 1999 - Santafé de Bogotá

CONTENIDO

Tuberculosis

Introducción

2

Diagnóstico

7

VIH y tuberculosis

10

**Tratamiento de la
enfermedad del
aparato respiratorio
por M. tuberculosis**

11

Prevención

21

MENSAJE EDITORIAL

La tuberculosis sigue siendo una de los principales problemas de salud pública en el mundo, y es considerada en Colombia como una de las patologías reemergentes que más daño están causando a la población.

Las condiciones sociales deterioradas en el país con base en la pobreza, con los múltiples males que a ella se asocian, tales como la desnutrición, el hacinamiento, los malos hábitos higiénicos, y la falta de acceso oportuno a los servicios de salud, ya sea cultural, geográfico o económico ha contribuido de manera importante a la reaparición del problema.

Se agrega a ésta situación la aparición de cepas multiresistentes a la quimioterapia y la asociación con VIH lo cual ensombrece el panorama epidemiológico de la tuberculosis.

Con el fin de contribuir a la mejor atención de éste problema ASCOFAME donó al convenio sobre Guías de Práctica Clínica con el ISS, la guía de tuberculosis que se presenta en éste número. De ésta forma pretendemos llegar a la mayor cantidad posible de médicos del país para presentar un visión actualizada sobre la forma de abordar ésta patología con base en la Medicina Basada en la Evidencia.

RICARDO H. ESCOBAR GAVIRIA
Jefe División de Salud y Seguridad Social
ASCOFAME

TUBERCULOSIS

AUTORES

Dr. JUAN MARTÍN GUTIÉRREZ DÁVILA

Jefe División de Educación
Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
ASCOFAME

Jefe Departamento de Medicina Interna
Hospital San Ignacio, Bogotá
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dr. CARLOS ARTURO TORRES DUQUE

Internista Neumólogo
Fundación Neumológica Colombiana

Dr. PABLO LATORRE TORTELLO

Médico Neumólogo
Director Programa de Tuberculosis
Hospital San Juan de Dios, Bogotá

Dr. RODOLFO DENNIS VERANO

Internista Neumólogo
Departamento de Medicina Interna y
Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá

COORDINACIÓN Y ASESORÍA

Dr. JOSÉ A. CAMINERO LUNA

Consultante UICTER América Latina, España
Asesor Internacional

Introducción

La Tuberculosis (TB) es una infección bacteriana crónica de distribución mundial. Está producida por 4 organismos de la familia de las micobacterias, el *Mycobacterium tuberculosis*, el *M. bovis* y *M. africanum*, y el *M. microti* fenotípica y genéticamente similares, pero solo el *M. tuberculosis* tiene importancia epidemiológica ya que los otros raramente producen enfermedad en el humano.

La tuberculosis pulmonar, es la forma más común y principal, desde el punto de vista epidemiológico de la afección y la única capaz de contagiar a otras personas. El *M. tuberculosis*, descubierto por Robert Koch en 1882, el bacilo de Koch, es un bacilo delgado, inmóvil, de 4 micras de longitud media, aerobio obligado, que se tiñe de rojo por la tinción de Ziehl-Neelsen. La coraza lipídica de su pared lo hace resistente a la decoloración con ácidos y alcohol, de ahí el nombre de bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR). Su transmisión es directa, de persona a persona. Por su lento crecimiento, con un tiempo de generación de 20-24 horas, requiere varias semanas antes de que sus colonias sean visibles en medios artificiales y llegue a producir clínica. No produce toxinas, lo que le permite permanecer por largo tiempo dentro de la célula. Debido a su aerobiosis, presenta diferente capacidad de crecimiento según la tensión del oxígeno del

órgano que lo alberga, además posee numerosos antígenos, capaces de producir respuestas inmunológicas en el huésped.

1.1 ETIOPATOGENIA

La tuberculosis es una enfermedad altamente infecciosa. Su ruta de entrada dentro del organismo es el tracto respiratorio, vía inhalatoria, ya que hoy en día la ingestión y la inoculación directa no tienen importancia epidemiológica. En algunos lugares, en los que aún no se pasteuriza la leche de vaca, el *M. bovis* puede penetrar vía orodigestiva a través del tejido linfático de la faringe o de la mucosa intestinal.

Las partículas infecciosas de los enfermos con tuberculosis pulmonar son liberadas al toser, hablar, cantar, reír y estornudar. Al ser expulsadas las gotas infecciosas, sufren un proceso de evaporación y algunas quedan constituidas solamente por un núcleo pequeñísimo con bacilos viables, que pueden permanecer suspendidas en el aire por periodos prolongados de tiempo, como fue demostrado por los estudios de Welles.

Las partículas mayores de 10 micras no son infecciosas porque rápidamente caen al suelo, o si son inhaladas chocan contra las paredes de las vías aéreas superiores,

Llevadas a la orofaringe y posteriormente deglutidas o expectoradas. Las gotitas de 1 a 5 micras de diámetro, en suspensión y con bacilos tuberculosos viables pueden alcanzar el alvéolo y debido a la distribución del aire dentro de los pulmones, los campos medios e inferiores son usualmente el sitio de implantación inicial del bacilo. Por lo tanto, la transmisión de la infección tuberculosa requiere una combinación de factores, y entre ellos están:

1. Bacilos viables en el esputo del enfermo.
2. Aerolización del esputo cuando el paciente tose.
3. Concentración suficiente de bacilos suspendidos en el aire.
4. Huésped susceptible.
5. Espacio de tiempo suficiente del huésped respirando aire contaminado.

Si las condiciones anteriores se conjugan, la tuberculosis pulmonar es altamente contagiosa, como fue demostrado por los notables estudios de Riel te al.

Una vez en el espacio alveolar, el bacilo tuberculoso es ingerido por el macrófago alveolar, y la mayoría son prontamente destruidos. Sin embargo, cuando un bacilo tuberculoso muy virulento es ingerido por un macrófago alveolar débil, el bacilo puede multiplicarse intracelularmente y eventualmente matar al fagocito. El M. tuberculosis es capaz de escapar de los mecanismos microbicidas del macrófago, especialmente de la acción fagosoma - lisosoma al romper esa fusión. También Lowrie, mostró que los niveles aumentados de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) dentro de los fagosomas protege algunas micobacterias de la destrucción.

Cuando el macrófago actúa eficazmente para destruir los bacilos, lo hace a través de su activación, tanto de los macrófagos alveolares como de los sanguíneos, como resultado de la estimulación por linfoquinas. Las linfoquinas son sustancias biológicamente activas que son producidas y liberadas por los linfocitos T, y comprenden entre otros los llamados factores quimiotácticos inhibitorios de migración y las linfotoxinas.

El macrófago alveolar es la célula clave que determina el resultado para el huésped cuando un bacilo tuberculoso es inhalado e implantado en el alvéolo. La presencia de ese organismo invasor hace posible el desarrollo de una serie de reacciones inmunes que deben ser balanceadas. De por sí, en la enfermedad tuberculosa gran parte del daño tisular resulta de enzimas liberadas por macrófagos activados para tratar de limitar la multiplicación del bacilo tuberculoso. Por lo tanto, la activación de los macrófagos no sólo participa activamente en el control de la infección, sino que también en la producción de moléculas dañinas, como por ejemplo, el llamado Factor de Necrosis Tumoral (TNF), que es un

producto de los macrófagos activados, que además de contribuir, en unión del interferón-gamma a la destrucción del M. tuberculosis, también es responsable de muchas de las manifestaciones sistémicas de la tuberculosis. Fiebre, pérdida de peso y necrosis tisular, son atribuidas a efectos del TNF.

El macrófago, habiendo exitosamente ingerido el bacilo, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Esos macrófagos activados adquieren una tremenda capacidad para engolfar y matar los bacilos tuberculosos, a través de la producción de sustancias derivadas del oxígeno como son el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. La efectividad de este paso en el sistema inmune, es el determinante primario que asegura si la infección progresa o no a enfermedad. Como ya se anotó anteriormente, cuando la multiplicación del bacilo no se puede detener y continúa aumentando dentro de los macrófagos, más y más enzimas proteolíticas son liberadas dentro del espacio extracelular aumentando la destrucción tisular del huésped. La Tuberculosis permanece como el ejemplo clásico de una enfermedad que es controlada casi totalmente por el proceso inmune mediado por células, mostrando al macrófago como la célula causal y al linfocito T como la célula inmunorespondedora. Este tipo de inmunidad también es llamado resistencia celular adquirida. Esta inmunidad mediada por células es esencialmente un fenómeno local, producido por los macrófagos activados por los linfocitos T y sus linfoquinas en el sitio de la infección y está íntimamente unida al fenómeno de hipersensibilidad retardada o de tipo celular.

A través de la reacción inmune se forman granulomas, y en ellos los bacilos tienden a localizarse en su porción central, la cual a menudo es necrótica (caseum). Linfocitos T del tipo CD4 y monocitos reclutados de la sangre rodean la lesión. Macrófagos tisulares derivados de los monocitos posteriormente se transforman en células epitelioides y se fusionan para formar células gigantes mononucleadas. Ese granuloma dentro de los pulmones y drenando a los ganglios linfáticos, es el llamado Complejo Primario o Complejo de Ghon.

La reacción inmunológica que origina la formación del tubérculo hace posible la destrucción de bacilos que no lo fueron por los macrófagos alveolares, y similarmente, a menudo detiene la progresión de REINFECCIÓN EXÓGENA desde el comienzo, y también detiene la progresión de muchas lesiones pequeñas que, tras diseminación hematógena, se pueden localizar en los pulmones, bazo, hígado y riñones, por lo tanto, controlando la REACTIVACIÓN ENDÓGENA.

La inmunidad mediada por células y la hipersensibilidad retardada (DTH), son fenómenos es-

trechamente relacionados que ocurren en el huésped como resultado de la activación de los linfocitos T. La DTH es una reacción inmunológica del huésped a la infección, pero no participa en la detención o destrucción del germen infeccioso; es responsable de la positividad de la prueba cutánea a la tuberculina. También la DTH es responsable de algunos efectos deletéreos de la tuberculosis, como son la caseosis y la cavitación. La licuefacción de tejido pulmonar parece ser debida a la hidrólisis de proteínas, lípidos y componentes acidonucléicos de tejidos caseosos por las enzimas hidrolíticas de los macrófagos. Durante ese proceso de licuefacción, el bacilo se multiplica extracelularmente por primera vez, alcanzando un altísimo número. Posteriormente el caseum es expulsado a través de la vía aérea, resultando en la formación de cavernas en los pulmones y en la aerolización de los bacilos.

Por lo tanto, mientras la DTH se considera que tiene procesos en detrimento del huésped, la inmunidad mediada por células ejerce acciones benéficas. El balance entre DTH y la inmunidad mediada por células es diferente entre individuos y está genéticamente determinado⁽²⁰⁾. Este balance es un determinante importante de cómo un individuo responderá a una infección activa por el *M. tuberculosis*.

Como ya anotamos, antes de que se desarrolle la acción celular inmune, 4 a 6 semanas después de su implantación en el alvéolo, los bacilos tuberculosos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea y sembrar, entre otros sitios, los ápices de los pulmones, lo que explica que la localización característica de la tuberculosis de reactivación en el adulto, ocurra en un 95% de los casos en los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos superiores pulmonares. También a partir de la infección inicial, por medio de la siembra hematogena precoz, esos bacilos pueden albergar en cualquier órgano y producir otros focos de infección tuberculosa. Aproximadamente un 15% de los pacientes con tuberculosis activa tienen formas extrapulmonares de la enfermedad, y los sitios más comunes son aquellas áreas bien vascularizadas como los riñones, meninges, médula ósea y huesos largos, pero en general, ningún órgano de la economía es inmune a la siembra tuberculosa. La respuesta del huésped a la infección en esos sitios extrapulmonares es similar a la que ocurre en la reactivación pulmonar.

En resumen, el primer encuentro con el bacilo tuberculoso es el hecho más importante en la historia natural de la enfermedad en un individuo. Una vez que los bacilos han hecho su entrada a los pulmones, ellos tienen 4 destinos potenciales: a) la respuesta inicial del huésped puede ser tan completamente efectiva y matar todos

los bacilos, de tal manera que la persona no podría desarrollar tuberculosis nunca en el futuro. b) los organismos pueden comenzar a multiplicarse, y por falta de una respuesta inmune adecuada, crecer inmediatamente después de la infección, causando enfermedad clínica conocida como Tuberculosis Primaria Progresiva. c) Los bacilos pueden quedar en estado latente dentro de los macrófagos y nunca causar enfermedad, de tal manera que la persona queda con una infección latente, pero de por vida, manifestada solamente por una prueba cutánea positiva a la PPD. d) que esos organismos latentes en estado durmiente puedan eventualmente comenzar a crecer, dando como resultado una enfermedad clínica conocida como Tuberculosis de Reactivación.

Se ha calculado que solo una minoría de las personas que son infectadas con el bacilo de Koch son capaces de progresar a enfermedad clínica. Podemos decir, en términos generales, que el 90% de las personas llevarán controlado por toda la vida los bacilos en estado latente, por medio de sus defensas inmunes; que un 5% presentará la tuberculosis primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, la tuberculosis de reactivación. Por lo tanto, la importancia de la respuesta inmunológica del huésped es de suma trascendencia.

La inmunología genética ha identificado diferentes cepas de *M. tuberculosis*⁽²⁶⁾, y con ello se ha documentado la ocurrencia de diferentes episodios de tuberculosis en el mismo paciente, sugiriendo que ha sido reinfectado con cepas diferentes a la primera infección. La implicación de esos hallazgos indica que, aunque la primera infección tuberculosa proporciona resistencia considerable contra nuevas infecciones exógenas, esa protección no es completa en ciertas circunstancias excepcionales.

1.2 HISTORIA NATURAL DE LA TUBERCULOSIS

"A menos que la historia natural de una enfermedad durante el curso de la vida sea conocida, es imposible determinar con seguridad la efectividad o inefectividad de cualquier medida terapéutica o preventiva. Por lo tanto, en un programa diseñado para erradicar una enfermedad es esencial conocer el curso que ella sigue en personas sin tratamiento específico".

Las anteriores palabras forman parte de una de las más fascinantes descripciones de la tuberculosis, escrita por Myers hace más de 30 años.

A semejanza de la sífilis, la tuberculosis comienza con una lesión primaria, que cursa y desaparece rápidamente sin causar mayor deterioro orgánico, pero al no desarrollarse una respuesta inmunitaria adecuada, am-

bas entidades dan paso a las formas crónicas que usualmente no se presentan sino años y aún décadas después de las primarias. Lo anterior simplemente significa, que el periodo de incubación de la tuberculosis es indefinido, y por lo tanto hace muy compleja su historia natural.

Desde los primeros estudios sobre la tuberculosis se puso en evidencia que solamente una minoría, 2 a 4% de los niños que la contraían, morían por su causa. La respuesta fue hallada al mirar la enfermedad como un proceso de dos etapas. La primera es la adquisición de la INFECCIÓN, y la segunda el desarrollo de la ENFERMEDAD. Dos fases tan completamente distintas que parecerían ser causadas por dos gérmenes diferentes.

La tuberculosis se diferencia de otras enfermedades infecciosas, en que además de tener un periodo de incubación indefinido, la resistencia que se desarrolla después de pasada la primoinfección, generalmente no es suficiente para librar a la persona del organismo invasor. Como resultado, una desconocida pero significativa proporción de reactores tuberculínicos están en riesgo de reactivación por el resto de sus vidas, y uno de los retos actuales de la enfermedad, es que no existe ningún método para identificar con certeza entre los infectados, quienes desarrollaran la enfermedad.

Aún en países tan tecnológicamente desarrollados como Estados Unidos, por muchos factores, pasarán varias generaciones antes de que la tuberculosis sea una enfermedad rara. En teoría, simplemente evitando que la gente contraiga el bacilo (tasa de infección en cero), la tuberculosis podría ser erradicada. Pero debido a que el periodo en incubación puede durar toda la vida, habría que mantener esas medidas de control hasta que virtualmente todos los reactores tuberculínicos hubiesen muerto, situación que podría prolongarse por lo menos por 3 a 4 generaciones. Como dice Comstock, a menos que se pueda hacer algo más positivo en la prevención de la segunda etapa (desarrollo de la enfermedad), decenas de millares serán afectados.

El mismo autor, a propósito del modelo del ciclo anual de tuberculosis en Estados Unidos desarrollado por Ferebee, anota que el futuro de la lucha contra la enfermedad es mucha más complejo. En ese modelo, cada año del gran reservorio de personas infectadas con tuberculina positiva (más de 25 millones), y que albergan bacilos vivos en estado durmiente, aproximadamente 40 mil desarrollarán la enfermedad, y en una segunda etapa infectarán a más de 100 mil personas del grupo mayoritario de la población (cerca de 200 millones) que nunca habían sido infectadas (tuberculina negativa), y así en lo sucesivo, anualmente se agregarán más enfermos que infectarán a su vez a más gente virgen de la infección.

Con base a lo anterior, la feliz aparición de una vacuna perfecta, unida a un tratamiento muy corto y efectivo, podría bloquear el ciclo en la segunda etapa del modelo, pero probablemente no ejercería ninguna acción para prevenir la salida de nuevos enfermos del grupo infectado, y como se anotó anteriormente, aún con la perfecta y continuada aplicación de esas dos medidas, la tuberculosis no sería erradicada hasta que todas las personas infectadas murieran. No está demás agregar, que el anterior modelo, independiente de las cifras, es aplicable a cualquier situación tuberculosa en cualquier parte del mundo, y como lo identificó el grupo de expertos reunidos a mediados de la década de los ochenta en Pittsfield⁽³¹⁾, se requiere la investigación y puesta en marcha de indicadores inmunológicos que sean capaces de identificar la minoría de personas que albergan bacilos vivos en estado latente, asociados a un efectivo tratamiento que produzca una segura y rápida muerte de esos bacilos en estado durmiente.

La historia natural de la enfermedad ha mostrado también, que los riesgos para desarrollar la infección son muy diferentes de los riesgos para desarrollar la enfermedad.

Una alta incidencia de infección tuberculosa en una población podría producir una insignificante probabilidad de que progrese a enfermedad y al contrario, podría suceder que a partir de una baja tasa de infección, la mayoría de las personas infectadas desarrollaran la enfermedad.

Champman y Dyerly mostraron en un notable esfuerzo investigativo, que los factores correlacionados con el riesgo de infectarse, como son principalmente el grado de contagiosidad y el estrecho y prolongado contacto con el caso fuente, son esencialmente EXTRINSECOS al huésped. Por el contrario, una vez que la infección ha ocurrido, la probabilidad de desarrollar enfermedad varía ampliamente, oscilando desde 1.800 por 100.000 habitantes por año como sucedía en poblaciones de Alaska, hasta una mínima cifra en habitantes de Dinamarca, de 28 por 100.000 habitantes por año.

A pesar de que aún son desconocidas las verdaderas causas para esas amplias variaciones de enfermedad tuberculosa entre poblaciones, estudios como el de Ferebee evidenciaron que el tiempo transcurrido después de la infección es uno de los factores bien establecidos; al demostrar que durante los dos primeros años en que el caso fuente fue diagnosticado, uno de cada 100 contactos tuberculínicos positivos desarrollaron enfermedad tuberculosa, y que 10 años más tarde esa tasa había caído a 72 por cada 100 mil habitantes por año. También Comstock y Cols, en un seguimiento a largo plazo de infectados tuberculosos en Puerto Rico,

demonstraron que hay un pico de incidencia de enfermedad tuberculosa durante la infancia, otro pico durante la pubertad y otro en la edad adulta. Otros estudios han demostrado que variables epidemiológicas como edad, sexo y raza, unidos a desnutrición, alteraciones hormonales (diabetes), silicosis, alcoholismo, neoplasias sanguíneas, gastrectomizados y sobre todo inmunosupresión de cualquier causa, especialmente el Sida⁽⁴²⁾ y la ingestión de esteroides y otros medicamentos inmunosupresores, están altamente relacionadas con el riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Como puede observarse, todos ellos son factores de carácter INTRÍNSECOS del huésped en contraste con los riesgos de infectarse que son EXTRÍNSECOS.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS

Más de 100 años después del descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch, la enfermedad sigue planteando un problema importante de salud a escala mundial, pese a ser una entidad contra la cual es posible luchar en forma efectiva y en último término, erradicar.

Aproximadamente un tercio de la población mundial, es decir, 1.700 millones está actualmente infectada con el bacilo tuberculoso. Esto equivale a que alrededor de la mitad de los individuos de más de 15 años de edad esta infectada en algunos países en desarrollo. En esos países, la situación epidemiológica tuberculosa ha empeorado. En ellos, como en nuestro país hay alta prevalencia tanto de la infección tuberculosa como de la enfermedad activa. En estos países, se ha calculado que cada año se presentan 4 a 5 millones de casos tuberculosos infecciosos, que sumados a igual número de casos negativos a la baciloscopia, arrojan un total de 10 millones de personas que anualmente desarrollan la enfermedad, y que por lo menos, 3 millones fallecen a causa de ella. El riesgo de desarrollar la enfermedad en algunas áreas empobrecidas del mundo es del 2 al 5%; es decir, una 50 veces mayor que en los países desarrollados.

Como resultado tenemos hoy a la tuberculosis como la principal causa infecciosa de mortalidad en el mundo. Ella mata más adultos cada año que cualquier otra enfermedad infecciosa, más que el sida, la diarrea, malaria, y otras enfermedades tropicales combinadas.

La Tuberculosis es la principal causa de muertes en mujeres en países en vía de desarrollo, con casi 1 millón de fallecimientos, mientras que la malaria produce 150 mil y 100 mil el sida. 300 millones de personas se infectarán de tuberculosis en la próxima década; cerca de 300 mil niños morirán de tuberculosis este año, y para el año 2000 aparecerán 90 millones de casos nuevos, y de ellos, Asia y Africa tendrán el 81%, Latinoamérica el 17% y los países industrializados solamente el 2%. Las muer-

tes por tuberculosis corresponden al 25% de la mortalidad evitable en países en desarrollo, y el 75% de los casos de tuberculosis en esos países ocurre en la población económicamente productiva, 15 - 50 años de edad.

En América se calculan 400 mil casos nuevos cada año y entre 60 mil y 75 mil personas mueren de tuberculosis anualmente. Menos de dos tercios de los casos nuevos se notifican; la mayor parte de los que no se notifican reciben tratamientos inadecuados o ningún tratamiento. Se calcula que 9 países en Latinoamérica presentan tasas de incidencia de tuberculosis consideradas graves (85 por 100 mil habitantes o más), y algunos de ellos tienen tasas similares a los países africanos y asiáticos.

Como se sabe, para describir la situación epidemiológica tuberculosa en un país, el riesgo anual de infección es el mejor indicador, sin embargo, es un hecho bien establecido, que entre peor sea la situación tuberculosa en un país, peor serán las estadísticas. El riesgo de infección por tuberculosis es la probabilidad que tiene una persona de infectarse o reinfectarse en un año, y se puede estimar obteniendo la prevalencia de infectados mediante encuestas tuberculínicas a una muestra representativa de un segmento concreto de la población (preferible a los niños de 6 a 7 años) (Arnadottir et al). Sin embargo, el cálculo del riesgo de infección es difícil de obtener, sobre todo por las limitaciones que tiene la realización de las encuestas tuberculínicas (Arnadottir et al, H.L. Rieder), limitaciones que van desde la muestra a seleccionar a la valoración de los resultados (influencia de micobacterias ambientales y vacunación BCG), pasando por aspectos intrínsecos de su realización (administración de la tuberculina, lectura, etc.). Además después del análisis de múltiples riesgos de infección de diferentes partes del mundo con muy distintas situaciones epidemiológicas se puede concluir que no existe una relación constante entre riesgos de infección y tasa de nuevos casos de TB con baciloscopiapositiva, tal como se aceptó en el pasado (H.L. Rieder).

En Colombia es difícil medir ese riesgo de infección, debido a las altas coberturas de vacunación con BCG, pero obtenido en forma indirecta, partiendo del número de bacilíferos, se tendría un riesgo anual menor del 0.5%, lo que clasifica al país como área de baja transmisión de la infección tuberculosa. Según los datos actuales, la morbilidad durante los últimos 10 años en Colombia viene presentando una lenta disminución; pero se sabe que esta disminución no es real, ya que ha disminuido la búsqueda de casos mediante la baciloscopia de esputo.

Durante el año de 1996 se reportaron en el país un total de 9.733 casos nuevos de tuberculosis, que corres-

ponden a una incidencia de 26.5 por 100 mil habitantes; y 785 de estos casos eran bacilíferos, y el 10% correspondían a forma extrapulmonares. La mortalidad por tuberculosis en Colombia entre 1991 y 1995 osciló entre 3.40 y 3.82 por 100 mil habitantes.

Datos actuales del Ministerio de Salud de Colombia, informan que en el año de 1997, hubo 8.042 casos nuevos de todas las formas de tuberculosis, lo que da una incidencia de 21.5 por 100.000 habitantes. Entre ellos, 7192 fueron de localización pulmonar (89.43%) y 850 de localización extrapulmonar (10.56%). Hubo 6090 paciente con baciloscopia positiva (75.72%), y de ellos 1141 en mayores de 60 años de edad (18.73%). De los 8042 casos nuevos en 1997, los grupos etáreos entre 30-34 años, con 1536 pacientes y mayores de 60 años con 1508, fueron los

más numerosos. Sin embargo estas son probablemente cifras muy inferiores a la realidad de Colombia, que podría estar incluso por encima del doble de lo reportado. Importantes problemas en la detección y declaración de casos estarían motivando estas diferencias.

Todas esas anteriores cifras, demuestran el grave problema de la tuberculosis en nuestro país y en todas partes del mundo, y que está relacionado con tres incapacidades para manejar la situación tuberculosa:

1. Incapacidad para identificar los enfermos.
2. Incapacidad para incluirlos en un sistema de tratamiento una vez identificados.
3. Incapacidad para mantenerlos bajo tratamiento una vez incluidos.

Diagnóstico

La historia clínica y la radiología son la base para sospechar la tuberculosis, pero nunca deben considerarse probatorios del diagnóstico, el cual se confirma mediante la comprobación bacteriológica de la existencia del *M. tuberculosis* en cualquier material proveniente del sospechoso de tener la enfermedad. La presencia de granulomas con necrosis de caseificación en muestras de tejido se considera altamente sugestiva de la enfermedad.

Desde el punto de vista epidemiológico, tan importante como la confirmación del diagnóstico, es la búsqueda de los sospechosos de tener la enfermedad. Es actividad prioritaria de cualquier Programa Nacional de Tuberculosis la detección de casos (búsqueda masiva y precoz la cual tiene dos fases: la búsqueda de sospechosos y el diagnóstico propiamente dicho. Como sospechoso se entiende toda persona con alta probabilidad de tener la enfermedad. Como caso, toda persona con tuberculosis confirmada bacteriológica y/o histopatológicamente.

2.1 BACILOSCOPIA

Es el examen directo de cualquier material orgánico en busca de micobacterias que en el caso de la tuberculosis respiratoria es el esputo, espontáneo o inducido, o las secreciones broncopulmonares obtenidas por broncoscopia (lavado bronquial o broncoalveolar). En los niños y adultos que no tosen, el jugo gástrico es un examen, alternativo al esputo, de excelente rendimiento. La colocación de una sonda nasogástrica la noche anterior y la recolección del jugo gástrico en la mañana antes de cualquier estímulo, en lo posible sin despertar al niño, no es procedimiento complicado.

El examen se basa en la propiedad de ácido-alcohol resistencia de las micobacterias; en la coloración de Ziehl-Neelsen (ZN), la más empleada, las micobacterias conservan el color rojo dado por la fucsina, después de ser expuestas al alcohol-ácido. El proceso de la baciloscopia consta de cuatro pasos: recolección de la muestra, extendido, coloración y lectura. Desde el punto de vista operativo la realización de estos pasos depende de la complejidad (recurso y capacitación) de cada institución. La descripción completa de cada uno de los pasos de la baciloscopia y sus aspectos operativos se encuentran en el Manual de Normas y Procedimientos del Programa Nacional de Tuberculosis y en el Manual de Normas Técnicas en Micobacteriología del Instituto Nacional de Salud.

La sensibilidad de la baciloscopia del esputo no es alta y varía en diversos estudios entre 40 y 60% dependiendo de la concentración del *M. tuberculosis* en la muestra, la técnica empleada y la presencia de comorbilidad (es menor en pacientes con SIDA). En los países con condiciones sanitarias deficientes como el nuestro en los cuales la prevalencia de tuberculosis es alta y la consulta suele ser tardía, la baciloscopia tiene mayor rendimiento. De aquellos tuberculosos que se diagnostican por baciloscopia positiva, 80% resultan positivos en la primera muestra, 15% más en la segunda y poco menos del 5% sólo resultan positivos hasta la tercera muestra. En menos del 2% de las situaciones una cuarta, quinta o más muestras aportará el diagnóstico. Es la razón por la cual se estableció el término baciloscopia seriada que es la realización de tres baciloscopias consecutivas, en este caso del esputo; una sola muestra deja escapar poco más del 20% de los

enfermos que serían positivos a la baciloscopia. Las muestras deben tomarse idealmente en tres días diferentes, pero si las circunstancias lo justifican pueden recogerse el mismo día en momentos distintos. Una muestra puede permanecer a temperatura ambiente hasta 8 días y tener la capacidad de permitir un diagnóstico. Sin embargo, después de 24 horas, es aconsejable conservarla en nevera. Se debe instruir al paciente para recoger muestra mediante la provocación de tos, previa inspiración. No debe recogerse saliva.

La especificidad de la baciloscopia es buena; las micobacterias no tuberculosas y las nocardias pueden dar falsos positivos. En la actualidad, el costo bajo y la accesibilidad al examen hacen de la baciloscopia el estudio fundamental, obligatorio e insustituible para un programa nacional de tuberculosis.

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

2.2 CULTIVO

La sensibilidad del cultivo del esputo para el diagnóstico de la tuberculosis respiratoria es superior al 80%. Tiene los inconvenientes de tener un costo mayor (una vez montada la infraestructura, el costo puede ser menor que el de la baciloscopia), menor accesibilidad y, especialmente, mayor tiempo requerido para obtener el resultado. El cultivo toma en promedio entre 3 y 6 semanas para ser informado.

El cultivo del esputo para *M. tuberculosis* está indicado en las situaciones resumidas en la siguiente tabla.

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

Indicaciones del cultivo para micobacterias

Poder realizar cultivo a todos los sintomáticos es una situación ideal dada su mayor sensibilidad. A medida que mejoran las condiciones de detección de enfermos (búsqueda masiva y precoz) el rendimiento de la baciloscopia es menor y se hace más necesario implementar el cultivo como método de carácter más rutinario.

2.3 BRONCOSCOPIA Y OTROS PROCEDIMIENTOS INVASIVOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS RESPIRATORIA.

Cuando la baciloscopia seriada de esputo es negativa, está indicado el cultivo del esputo. Tradicionalmente, en virtud de dificultades operativas y falta de disponibilidad de otros métodos, los programas nacionales recomendaban esperar el resultado del cultivo. Hoy en día, en ese paciente con baciloscopia seriada del esputo negativa está indicado realizar broncoscopia para obtención de lavados bronquial y broncoalveolar y, en casos específicos, biopsia bronquial o transbronquial para histología y para cultivo. Cuando no hay diagnóstico por los exámenes directos y no se ha podido comprobar una enfermedad diferente a tuberculosis puede considerarse la biopsia pulmonar abierta, sobre todo si existe sospecha de enfermedad maligna. En caso de que el paciente no se esté deteriorando pueden esperarse los resultados de los cultivos.

2.4 IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN

En muchas condiciones es deseable identificar la micobacteria específica aislada. Esto es particularmente cierto en casos de inmunosupresión, especialmente ocasionada por VIH, por la posibilidad de micobacterias no tuberculosas. Clásicamente la identificación se ha hecho mediante pruebas bioquímicas las cuales siguen siendo útiles, pero requieren mayor tiempo para obtener resultados. Los métodos de amplificación de DNA mediante polimerización en cadena (PCR) y el empleo de sondas de DNA son útiles para la identificación pero su uso cotidiano no es accesible en países como el nuestro. La combinación del cultivo por el método radiométrico (BACTEC) y la aplicación de sondas de DNA reduce significativamente el tiempo de identificación de las micobacterias.

2.5 PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LAS DROGAS

Están indicadas cuando se sospecha resistencia a los fármacos. Esto sucede cuando el paciente con tuberculosis proviene de ciertos grupos de riesgo como indigentes, drogadictos e inmunosuprimidos; cuando el enfermo ha estado en contacto con un tuberculoso resistente conocido; cuando el paciente con tuberculosis no va bien, clínica o bacteriológicamente (persistencia de positividad) con la terapia; cuando se trata de una recaída, especialmente si ésta es temprana (ver tabla).

- Indigentes, inmigrantes, desplazados
- Drogadictos
- Inmunosuprimidos
- Contacto con un tuberculoso resistente conocido
- Terapia previa con abandono o irregularidad
- Recaída, especialmente si ésta es temprana
- Terapia que no va bien, clínica o bacteriológicamente (persistencia de positividad)

Grupos de riesgo para resistencia

2.6 ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

La comprobación de granulomas con necrosis de caseificación y ZN positivo es diagnóstica de tuberculosis. Cuando el ZN es negativo o el cultivo de material de biopsia no se realizó o resultó negativo, la presencia de granulomas con necrosis de caseificación se considerará sugestiva de la enfermedad. Deberá descartarse la existencia de otras enfermedades que produzcan este cuadro histológico, especialmente las micosis.

2.7 OTROS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

La baja sensibilidad de la baciloscopia, el retardo del resultado del cultivo y la necesidad de invasión para los estudios histopatológicos han justificado la investigación de otros métodos diagnósticos en tuberculosis. Las pruebas serológicas no diferencian infección de enfermedad y tienen sensibilidad y especificidad variables en diferentes estudios por lo que no han llegado a sustituir a los métodos tradicionales. En casos particulares pueden orientar un diagnóstico. La detección de antígenos específicos mediante anticuerpos monoclonales y sondas de DNA tienen buena sensibilidad y especificidad para la identificación de micobacterias en cultivo y en muestras de tejido (biopsias). No obstante, en otras muestras clínicas rutinarias no se ha confirmado el mismo rendimiento. Además de que su altísimo costo aleja estos métodos de su uso rutinario.

2.7.1 La reacción de polimerización en cadena (PCR) ha mostrado excelentes sensibilidad y especificidad, las cuales, no obstante, no ha sido fácil reproducir en condiciones de la práctica clínica diaria. La estandarización cuidadosa de la técnica y la validación local son necesarias antes de depositar toda la confianza en los resultados de la prueba. De hecho, varios investigadores han informado una variabilidad sorprendente de sensibilidad y especificidad entre laboratorios. Puede ser un método útil en casos de difícil diagnóstico. Su uso rutinario y masivo aún no está justificado.

2.7.2 La titulación de adenosindeaminasa (ADA), una enzima presente en los linfocitos, tiene buena sensibili-

dad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de las membranas serosas. Niveles superiores al punto de corte (50 UI para el caso de líquido pleural) son altamente sugestivos de tuberculosis.

2.8 DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

Los niños menores de 5 años no tienen capacidad de expectorar. Se conoce también que, en general, las tuberculosis infantiles tienen una menor población bacilar. Estas dos situaciones conducen a que la confirmación bacteriológica en niños, aún en buenas condiciones de estudio, sólo llegue al 60 a 70%. Un 30 a 40%, tendría dificultades diagnósticas. Además, recordemos que un niño que está en contacto con un enfermo bacilífero tiene alta probabilidad de infectarse, de progresar de infección a enfermedad y, en este caso, de hacer formas clínicas graves. Son razones para considerar que un niño contacto de un tuberculoso, con tuberculina positiva, independientemente de si tiene BCG, debe considerarse recientemente infectado y con alto riesgo de desarrollar enfermedad.

En el niño el estudio bacteriológico debe basarse en el lavado gástrico y el hisopado faríngeo, si el resultado es negativo existe la opción de procedimientos invasivos como la broncoscopia. Aún así, la negatividad bacteriológica no descarta la tuberculosis.

Teniendo en cuenta esta menor probabilidad de diagnóstico bacteriológico en los niños, la mayoría de los Programas Nacionales de Tuberculosis propone la evaluación de cuatro criterios, en presencia de bacteriología negativa, para diagnosticar la enfermedad: epidemiológico, clínico, tuberculínico y radiológico. El epidemiológico consiste en el antecedente de contacto con un enfermo tuberculoso. El clínico, es la presencia de un cuadro sugestivo. El tuberculínico obviamente es el hallazgo de una prueba con PPD-S mayor de 10 mm. El radiológico, la existencia de anomalías en la radiografía del tórax, descartadas otras causas de tales anomalías.

En ausencia de confirmación bacteriológica, y descartadas otras patologías, tres de estos criterios son suficiente sustentación diagnóstica de tuberculosis en niños.

2.9 ESTUDIO DE CONTACTOS

Toda persona que ha tenido cercanía estrecha con un enfermo tuberculoso antes de iniciar tratamiento debe considerarse como contacto. Dos situaciones justifican el estudio de contactos: en primer lugar, el caso fuente o quien originó la tuberculosis al paciente puede hallarse entre los contactos. Esto suele suceder especialmente con los niños con tuberculosis que llamamos entonces como caso índice. En segundo lugar, el enfermo puede

haber infectado personas susceptibles que a su vez pueden haber desarrollado ya enfermedad.

Es obligación hacer el estudio de los contactos cuando se hace un diagnóstico de tuberculosis. El estudio consiste en una entrevista (consulta), prueba de tuberculina y examen radiológico que puede ser una fotofluorografía (abreugrafía) en los adultos. Este último método ya se ha abandonado prácticamente. Si en la entrevista se detecta un cuadro clínico sugestivo de tuberculosis se debe iniciar el estudio bacteriológico.

Obviamente si éste resulta positivo está indicada la terapia. Los adultos sintomáticos con bacteriología (baciloscopia y cultivo) negativa deben ser seguidos por un año. Se debe recordar que los niños (ver diagnóstico de la tuberculosis infantil) con bacteriología negativa pero con tuberculina positiva y radiografía anormal y/o síntomas respiratorios pueden reunir criterios para diagnóstico y tratamiento. Aquellos niños contactos recientes de un bacilífero con PPD ≥ 10 mm, con radiología normal y asintomáticos justifican el uso de quimioprevención.

Virus de la inmunodeficiencia humana y tuberculosis

3.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA COINFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Muy poco después de la descripción del síndrome de inmunodeficiencia humana se reconoció su frecuente asociación con la infección por micobacterias, entre ellas el Mycobacterium estado de infección previa por M. tuberculosis (reactividad tuberculínica). En Colombia se ha informado tuberculosis en los pacientes con VIH entre 9 y poco más del 30%.

3.2 HALLAZGOS CLÍNICOS Y RADIOGRÁFICOS

Los rasgos clínicos y radiográficos de la tuberculosis en personas infectadas por VIH dependen fundamentalmente del estado de inmunosupresión. Cuando la infección por VIH está poco avanzada (linfocitos CD4 ≥ 250 mm³), la tuberculosis se parece a las formas usuales; cuando la inmunosupresión es importante (CD4 ≤ 250 mm³), la tuberculosis se presenta con formas infrecuentes (ver tabla).

Hallazgos clínicos y radiográficos de la TBC y VIH

	CD4 ≥ 250 mm ³	3CD4 ≤ 250 mm ³
Prueba de tuberculina	Común positiva	Común negativa
Compromiso extrapulmonar	Raro	Frecuente
Compromiso de lóbulos inferiores	Raro	Común
Cavitación	Común	Poco común
Compromiso ganglionar hilar o mediastinal	Raro	Común

3.3 DIAGNÓSTICO

En pacientes con VIH, el diagnóstico de la tuberculosis se sigue fundamentando en la confirmación bacteriológica (baciloscopia y cultivo). La sensibilidad de la baciloscopia es algo menor y la especificidad también, dada la mayor frecuencia de micobacterias no tuberculosas. El cultivo es necesario dada la mayor probabilidad de micobacterias no tuberculosas y de

multirresistencia. Por lo tanto, debe acompañarse de tipificación de la micobacteria y pruebas de sensibilidad a las drogas. Cuando la baciloscopia del esputo es negativa se debe recurrir rápidamente a métodos invasivos como la broncoscopia con lavado, cepillado y biopsia transbronquial, la cual mejora el rendimiento diagnóstico. Excepcionalmente se requiere la biopsia abierta. Dada la menor sensibilidad de la baciloscopia y la necesidad de un diagnóstico rápido, la búsqueda de tuberculosis en enfermos con VIH/SIDA es una de las situaciones en las que las pruebas serológicas, la PCR y las sondas de DNA pueden tener gran importancia.

3.4 TRATAMIENTO

Aunque la terapia farmacológica de la tuberculosis con esquemas acortados (6 meses), en algunos estudios, ha sugerido ser tan efectiva en pacientes infectados por VIH como en aquellos inmunocompetentes, más recientemente se ha confirmado que la prolongación de la terapia a 12 meses disminuye aún más las tasas de recaídas (*Nivel de Evidencia I, Recomendación tipo A*). En estos casos los esquemas deben incluir pirazinamida, isoniazida y rifampicina en la primera fase y rifampicina e isoniazida en la segunda. Se ha comprobado una tasa alta de reacciones cutáneas mayores a la tioacetazona en pacientes infectados por VIH, por lo cual este medicamento debe ser evitado.

No parece existir diferencia en el enfoque terapéutico del paciente multirresistente con VIH, por lo cual los lineamientos generales de la terapia son similares a los anotados en la Sección correspondiente de manejo de la tuberculosis multirresistente.

3.5 QUIMIOPREVENCIÓN

La quimioprevención ha demostrado ser eficaz en pacientes infectados por VIH y con prueba de tuberculina positiva (PPD ≥ 5 mm) para prevenir el desarrollo de tuberculosis clínica (*Nivel de Evidencia I, Recomendación*).

ción grado A). Por el contrario, en infectados por VIH con tuberculina negativa o con anergia comprobada no ha sido posible confirmar que la quimioprevención sea útil por lo cual al presente no se recomienda en este grupo de pacientes (*Nivel de Evidencia II, Recomendación grado D*). Esquemas de 6 meses de isoniazida parecen tan efectivos como esquemas con isoniazida y rifampicina o de estas dos más pirazinamida. Al hacer un análisis de riesgo de toxicidad y costo-beneficio, resulta recomendable el esquema con sólo isoniazida (*Nivel de evidencia I, Recomendación grado A*). Los esquemas con dos o más drogas deben reservarse cuando exista sospecha de infección por micobacterias multirresistentes.

3.6 VACUNACIÓN

La vacunación con BCG ha sido asociada con efectos secundarios en pacientes con SIDA o infectados VIH sintomáticos. Por tanto, no se aconseja la vacunación en este grupo de pacientes (*Nivel de Evidencia III, Recomendación grado D*). Tampoco parece recomendable en adultos infectados por VIH y asintomáticos. Por el contrario, la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación con BCG a niños potencialmente infectados por VIH o demostradamente infectados pero asintomáticos. Debe enfatizarse que esta recomendación no está basada en estudios que comprueben su utilidad en este grupo de pacientes (*Nivel de Evidencia IV, Recomendación grado C*).

Tratamiento de la enfermedad del aparato respiratorio por M. tuberculosis

Metas del tratamiento farmacológico en tuberculosis

1. Convertir a negativo el cultivo de esputo lo más rápido posible;
2. Prevenir la aparición de resistencia a los medicamentos;
3. Asegurar cura completa sin recaídas.

4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Previo a la década de los sesentas, se obtenían excelentes resultados de curación de infecciones sensibles a la isoniacida (H), en combinación con ácido paraaminosalicílico (P) o etambutol (E), durante 18 a 24 meses. En casos selectos por su extensión y compromiso respiratorio, se adicionaba estreptomycin (S) en las primeras 6 a 12 semanas de tratamiento. Esquemas mas cortos se asociaban a tasas elevadas de recaídas. Con el advenimiento de la Rifampicina (R), y la Pirazinamida (Z) fue posible contemplar esquemas de duracion más cortos, manteniendo tasas de curación por lo general superiores a 95%, y cercanas a 99% (*Nivel de evidencia I y II*). Por lo general, a medida que ha aumentado el numero de medicamentos dentro de los esquemas, se ha podido disminuir la duración del tratamiento.

4.1.1 Número de medicamentos

4.1.1.1 Esquemas de cuatro medicamentos

La Asociación Americana del Torax (ATS) y el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta recomiendan esquemas de cuatro medicamentos como terapia antituberculosa inicial, especialmente cuando se sospecha resistencia, (nivel de evidencia I, Recomen-

Objetivos del Tratamiento Farmacológico en Tuberculosis

1. Asegurar el tratamiento más seguro, más efectivo, en el menor tiempo;
2. Usar múltiples medicamentos a los que el *Mycobacterium* es sensible;
3. Nunca añadir sólo un medicamento a un esquema que no esta curando;
4. Asegurar adherencia al tratamiento, en lo posible bajo supervisión directa.

ción grado A). Por lo general, como se describe más adelante, estos esquemas son acortados (seis meses) y supervisados por observación directa del tratamiento (del inglés: *directly observed therapy* o "DOTS"). Los medicamentos más usados en combinación son H, R, Z, y E o S, para los cuales (*existe nivel de evidencia I y II*).

Estos esquemas se pueden usar con los medicamentos por separado o combinados en su presentación, con iguales resultados en eficacia, aceptabilidad, adherencia, y reacciones adversas (*Nivel de evidencia I, Recomendación grado A*). En ausencia de resistencia, Z, E o S se administran unicamente durante uno a dos meses, en la etapa denominada "bactericida" (*Recomendación grado A, nivel de evidencia I*).

4.1.1.2 Esquemas de tres medicamentos

En infecciones susceptibles a los farmacos, cuando se usa H y R en el esquema y cuando la probabilidad pretratamiento de resistencia es baja, es posible administrar esquemas con tres medicamentos con resultados simila-

res que aquellos de cuatro, manteniendo la duración del tratamiento en seis meses. (*Nivel de evidencia II, Recomendación grado B*). En estos casos, se recomienda empezar con esquemas de administración diaria en los primeros dos meses y no intermitentes, ante la mayor probabilidad de recaída por cepas resistentes (*Nivel de evidencia II, Recomendación grado B*). Los medicamentos más usados en conjunto son H, R y Z en la etapa "bactericida" y sólo H y R en la etapa de "continuación".

4.1.1.3 Esquemas de dos medicamentos

Es posible utilizar sólo dos medicamentos para el tratamiento de la TBC. En situaciones o regiones de baja prevalencia de resistencia a los medicamentos antituberculosos, se pueden utilizar esquemas únicamente de H y R, pero aumentando el tiempo de tratamiento a 8 o 9 meses (*Nivel de evidencia III.2, Recomendación grado C*), para obtener tasas de curación entre 95-97%. Estudios de cohortes bien diseñados con seguimiento a nueve años sugieren además que en situaciones o regiones de baja prevalencia de resistencia a los medicamentos antituberculosos, y donde la carga bacilífera no es elevada (evidenciado por BK en esputo uniformemente negativo, pero con cultivo positivo), es posible obtener tasas de curación mayores de 95% con esquema de de H-R por seis meses (*Nivel de evidencia III.2, Recomendación grado C*).

4.1.1.4 Esquemas de un medicamento

Se ha comprobado mayor eficacia del tratamiento curativo con más de un medicamento. Además, la resistencia del M Tuberculoso por mutación aparece a una tasa de cada 10⁻⁵ a 10⁻⁸ organismos cuando se usa un sólo medicamento, y las lesiones cavitarias pulmonares pueden albergar entre 10⁷ y 10⁹ organismos. Algunos medicamentos anti-tuberculosos son más efectivos en prevenir resistencia al darse en combinación: H y R, que E o S. Por estas razones, no se recomienda el tratamiento de la enfermedad tuberculosa con un sólo fármaco. (*Nivel de evidencia IV, Recomendación grado D*).

4.1.2 Frecuencia de Administración de los Medicamentos

4.1.2.1 Esquema estándar

Cuando se usan agentes vía oral, usualmente son administrados todos los días en una sola dosis, por lo general en ayunas en las mañanas. Los esquemas de tratamiento diario son eficaces y seguros dados a seis meses con tres o cuatro medicamentos, siempre que incluyan H y R y nueve meses o 18 meses a base de H, R, E, o tioacetazona sin incluir estreptomina por la incidencia de eventos adversos y baja tolerancia. A pesar de la eficacia y seguridad reconocida de los esquemas de administración diaria durante todo el tiempo del tratamiento, (*Nivel de evidencia I, recomendación grado A*),

los esquemas intermitentes pueden ser igual de eficaces y seguros, mejorando la tolerancia al tratamiento.

4.1.2.2 Esquemas intermitentes

En esquemas de seis meses de duración con tres o cuatro medicamentos, siempre que éstos incluyan H y R, y después de uno a dos meses de tratamiento diario, se pueden considerar los esquemas de administración de dos a tres veces por semana, por lo general con H y R. Dado que se dan menos dosis de tratamiento en esta fase, éste debe ser estrictamente supervisado para asegurar adherencia con el manejo; sin embargo, este esquema puede ser de mayor utilidad precisamente cuando adherencia al manejo puede ser un problema. No parece haber diferencias en negativización del esputo o en las tasas de curación, y la toxicidad del tratamiento parece ser similar (*Nivel de evidencia I*) que sugiere que los esquemas intermitentes pueden ser dados desde un principio, con cuatro medicamentos y por duración de seis meses. Al administrar menos dosis de medicamentos caros como la R, el costo global del tratamiento disminuye.

Recomendación Grado A Nivel de evidencia I: sustenta la recomendación de administrar esquemas intermitentes de 2 o 3 veces por semana, cuando se incluye H y R en la fase inicial (4-8 semanas) y en la fase secundaria, en protocolos de seis o más meses de duración.

4.1.3 Duración del tratamiento

4.1.3.1 Tratamientos de tres o cuatro meses

En ocasiones se han obtenido buenos resultados con esquemas de cuatro meses. Estos tratamientos de menos de seis meses se pueden considerar cuando el compromiso de la enfermedad no es extenso. Una medida indirecta de este compromiso puede realizarse con esputo y cultivo; se diría que no es extenso el compromiso cuando tanto el frotis como el cultivo son negativos. Sin embargo, la mayoría de los estudios han documentado fallas del tratamiento en más del 10% con esquemas de menos de seis meses, aunque se utilicen tres y cuatro medicamentos, y ya sea con esquemas estándares o intermitentes.

Recomendación grado E: para el tratamiento de TBC con baciloscopia positiva en países como Colombia y en ausencia de patrones conocidos de prevalencia de resistencia a los medicamentos antituberculosos, no se recomiendan periodos de tratamiento menores de seis meses (nivel de evidencia I).

4.1.3.2 Tratamientos de seis meses

Basado en evidencia de 25 experimentos clínicos controlados (*nivel de evidencia I y II*) con más de 5000 pacientes tratados, los esquemas de seis meses han

reemplazado a los esquemas tradicionales más prolongados, y se deben considerar los esquemas de tratamiento de elección para la tuberculosis (*Recomendación grado A*). Las tasas de recaída con estos esquemas a 12 y 60 meses han sido alrededor de 0-3%.

El éxito de esquemas de menos de 9 meses radica en la adición de R a la H y a la Z, más otros medicamentos. Los medicamentos más usados en combinación son H, R y Z. E o S no son sustitutos aceptables de la Z por que se disminuye la efectividad del esquema (E o S se pueden agregar al esquema anterior de H, R y Z ante sospecha de resistencia).

El uso óptimo de los esquemas acortados de seis meses requieren a su vez el reconocer cuando pueden no estar indicados:

- Sospecha o evidencia de resistencia a la H o a la R: aquí se incluye a los pacientes de regiones o entidades

que cursen con prevalencia elevada de resistencia, o aquellos contactos de pacientes con tuberculosis resistente comprobada.

- Cuando no se usa R: en estos casos se debe considerar el uso de esquemas tradicionales más prolongados en el tiempo.

- Cuando no se usa H: Se recomienda el uso de R y E por un mínimo de 12 meses.

- Cuando no se usa H ni R: Se puede requerir tres o cuatro drogas diferentes a los cuales el micro-organismo es sensible, por 18 meses.

- En presencia de falla hepática significativa: Se recomienda en estos casos E más H o R por un mínimo de 12 meses.

- Cuando los cultivos persisten positivos después de tres meses de tratamiento: Esta es una indicación de falla en el tratamiento, y se debe evaluar la adherencia al tratamiento y la aparición de resistencia.

Esquema de Seis Meses de Elección Para Casos Nuevos

Fase	Duración	Medicamento	Dosis (*)
Fase Inicial, continua o "Bactericida"	8 Semanas, 6 días/Semana	Isoniacida Rifampicina Pirazinamida Estreptomicina o Etambutol	300 mg/día VO 600 mg/día VO 1500 mg/día VO 1000 mg/día IM 1200 mg/día VO
Fase Intermitente o de "Esterilización"	18 Semanas, 2-3 veces / Semana	Isoniacida Rifampicina	800 mg/día VO 600 mg/día VO

(*) Dosis Usuales para personas de 50-60 kgrs y menores de 50 años.

4.1.3.2.1 Terapia Acortada Supervisada - Directamente Observada ("DOTS")

1. Se recomienda administrar tratamientos acortados de seis meses de duración, de manera supervisada directamente observada.
2. Esta estrategia puede resultar económicamente más óptima y ayudar en la prevención del desarrollo de tuberculosis multiresistente.

Es frecuente que muchos de los pacientes con tuberculosis presenten de manera concomitante alcoholismo, abuso de sustancias psicoactivas, y ausencia de núcleo familiar de soporte; este perfil de paciente puede no asumir la responsabilidad del tratamiento sin estar supervisado, constituyéndose en un problema de salud pública para la sociedad. Desafortunadamente, existe evidencia convincente que confirma que la no adherencia al tratamiento es común, aun en pacientes sin los factores arriba mencionados, y estar distribuida por igual en todos

los subgrupos poblacionales, sin que expertos puedan predecir de manera válida y confiable quienes cooperarían y quienes no.

El fracaso de programas no supervisados para curar algunas personas con desventajas sociales, junto con la evidencia acumulada que muestra que es posible que gran parte de los esquemas de seis meses pueden ser administrados de manera intermitente, ha dado lugar a considerar esquemas bajo vigilancia o supervisión directa del tratamiento. Aunque no existe evidencia derivada de experimentos clínicos controlados que sustente la afirmación que esta estrategia es más eficaz que el tratamiento ordinario, existe evidencia proveniente de cohortes no controladas de ciudades grandes y de países en vías de desarrollo que sustentan su efectividad en promover cumplimiento con el tratamiento farmacológico antituberculoso. Es posible además que la terapia directamente observada y supervisada como política universal sea más costo-efectiva cuando se compara con la estrategia selectiva.

En conclusión, existe *evidencia de nivel III.2*, que sustenta la *recomendación grado B* de administrar tratamientos acortados de seis meses de duración, de manera supervisada directamente observada, para promover cooperación y adherencia. Esta estrategia puede resultar económicamente más óptima y ayudar en la prevención del desarrollo de tuberculosis multiresistente.

4.1.3.3 Tratamientos de ocho y nueve meses

La experiencia con este régimen ha probado que es efectiva para el tratamiento de la TBC pulmonar. Esquemas incluyen H y R diario por 8 semanas, junto con E o S si se sospecha inicialmente resistencia. El resto del esquema incluye H y R por seis a siete meses más, ya sea diario o dos veces a la semana.

Recomendación grado A: Aunque los esquemas de seis meses son de elección, existe nivel de evidencia tipo I que sustenta el tratamiento de ocho y nueve meses con tres medicamentos de primera línea, por seguro y eficaz. En pacientes con silico-tuberculosis, un esquema de ocho o nueve meses es recomendable.

4.1.3.4 Tratamientos de 12, 18 o más meses

Estos tratamientos tradicionales consisten por general de H y E, H y S, o H, E y S. La duración de estos tratamientos es por lo general de 18 meses. Cada uno de estos esquemas puede ser administrado diario o dos veces a la semana.

Recomendación grado A: Aunque los esquemas de seis meses son de elección, existe nivel de evidencia tipo I que sustenta el tratamiento de 12 o más meses con dos y tres medicamentos, por seguro y eficaz.

4.1.4 Agentes específicos

Medicamentos considerados de Primera Línea: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, Estreptomina.

Medicamentos considerados de Segunda Línea: Quinolonas, Cicloserina, Kanamicina, Etionamida, Tiacetazona, Amikacina.

4.1.4.1 Isoniacida (H)

Es un agente bactericida eficaz durante el crecimiento activo de la micobacteria. Inhibe la síntesis del ácido micólico, sustancia esencial de la pared micobacteriana. El M. tuberculosis absorbe la isoniácida, y esta es activada por la catalasa-peroxidasa micobacteriana. En la mayoría de los casos en los que se observa resistencia a la isoniácida, se debe a la ausencia de actividad de la catalasa-peroxidasa, debido a mutaciones en el genoma micobacteriano. La administración puede ser oral o parenteral.

Eventos adversos: elevación asintomática de transaminasas y bilirrubinas, hepatitis (la probabilidad de presentar alteraciones hepáticas es mayor entre más edad tenga el paciente, si se trata de un paciente acetilador rápido, o si se consume alcohol durante el tratamiento), neuropatía periférica (más común en diabéticos, desnutridos, urémicos, y alcohólicos; para prevenirla se puede dar 100-200mg/día de piridoxina y suspender temporalmente la isoniácida). También se puede presentar aumento de la concentración plasmática de algunos anticonvulsivantes que se administren concomitantemente, reacciones de hipersensibilidad, artralgias, agranulocitosis, trombocitopenia y vasculitis.

4.1.4.2 Rifampicina (R)

Es un agente bactericida durante las fases de crecimiento rápido y lento de la micobacteria. Se une a la RNA polimerasa, bloqueando la síntesis de RNAm. La resistencia a la rifampicina se debe en un alto porcentaje a la mutación en la región del gen que codifica para la subunidad β de la RNA polimerasa. Su administración sólo puede ser oral o intravenosa.

Eventos adversos: tinte anaranjado de todos los líquidos corporales, náuseas, vómito, Hemorragia de Vías Digestivas Altas (HVDA), hepatitis (si se administra concomitantemente con isoniácida o se tiene hepatitis B la probabilidad de presentar hepatitis es mayor), ictericia colestásica, trombocitopenia y Coagulación Intravascular Diseminada (CID). Induce el citocromo P450, lo cual aumenta el metabolismo de muchos medicamentos (anticonceptivos orales, hipoglicemiantes, anticonvulsivantes, anticoagulantes orales, etc)

4.1.4.3 Etambutol (E)

Bacteriostático. Inhibe la síntesis de arabinogalactan y lipoarabinomannan, componentes estructurales esenciales de la pared micobacteriana. Se cree que los mecanismos de resistencia al etambutol se deben a un aumento en la expresión de ciertos genes que codifican enzimas requeridas en la síntesis del arabinón de la pared celular. Se administra por vía oral.

Eventos adversos: el efecto secundario más importante es la neuritis óptica retrobulbar, la cual es más probable entre mayor sea la dosis y más prolongado sea el tratamiento. No se recomienda su uso en niños menores de 5 años, por no ser fácil la evaluación de la agudeza visual en este grupo de edad.

4.1.4.4 Estreptomina (S)

Aminoglucósido. Bactericida eficaz en el medio alcalino extracelular. Actúa en la subunidad ribosomal 30S, inhibiendo la traducción del RNAm y por lo tanto la síntesis proteica micobacteriana. La resistencia de la

micobacteria a la estreptomina se debe en la mayoría de los casos a mutaciones en genes que codifican para proteínas de la subunidad 30S ribosomal. Al parecer en el resto de los casos en que se observa resistencia, esta se debe a mecanismos que alteran la permeabilidad de la pared celular a la estreptomina. Su aplicación es por vía intramuscular exclusivamente.

Eventos adversos: toxicidad del VIII par (vestibular y auditiva), nefrotoxicidad.

4.1.4.5 Pirazinamida (Z)

Bactericida. Actúa en ambiente ácido, por lo tanto es más eficaz intracelularmente (en el macrófago). La pirazinamida micobacteriana hidroliza la pirazinamida y se produce la sustancia activa: ácido pirazinóico. Se cree que este ácido interfiere en la síntesis de nucleótidos micobacterianos. Al parecer la resistencia a la pirazinamida se debe a mutaciones en el gen micobacteriano que codifica para la pirazinamida. Se administra por vía oral.

Eventos adversos: hepatotoxicidad, aumento de las concentraciones de ácido úrico.

4.1.4.6 Acido para-aminosalicílico (P)

Bacteriostático. Su mecanismo de acción es poco conocido. Se han propuesto 2 posibles mecanismos: interferencia en la síntesis del ácido fólico e inhibición en la captación de hierro. Su administración es por vía oral.

Eventos adversos: náuseas, vómito, diarrea, cólicos, reacciones de hipersensibilidad, sobrecarga de volumen por el alto contenido de sodio, leucopenia, trombocitopenia.

4.1.4.7 Cicloserina

Bacteriostático. Inhibe la formación de la pared celular. Inhibe la alaninoracemasa micobacteriana, bloqueando de esta manera la síntesis de peptidoglicanos. Mutaciones en genes que codifican para enzimas implicadas en estas reacciones celulares, son las responsables de la resistencia a la cicloserina. Se administra por vía oral.

Eventos adversos: toxicidad en el sistema nervioso central; cefalea, irritabilidad, trastornos conductuales, convulsiones, psicosis, acentuación de trastornos psiquiátricos previos, neuropatía periférica (la probabilidad es mayor si se administra con isoniacida). La etionamida y el alcohol aumentan la toxicidad del sistema nervioso central, especialmente la tendencia convulsiva.

4.1.4.8 Etionamida

Bactericida. Similar estructuralmente a la isoniacida. Al igual que la isoniacida inhibe la síntesis del ácido micólico, sin embargo no requiere de la catalasa-peroxidasa para su activación y por esto cepas resistentes a isoniacida pueden ser sensibles a la etionamida. Solo se encuentra en presentación oral. Eventos adversos: anorexia, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, astenia, somnolencia, depresión mental, y con mucho menor frecuencia se presenta hepatitis clínica y neuropatía periférica.

4.1.4.9 Capreomicina, kanamicina, amikacina

Bactericidas. Al igual que la estreptomina son aminoglucósidos y actúan inhibiendo la síntesis de proteínas. Se cree que la resistencia del M. tuberculosis está relacionada con la modificación de estructuras ribosomales y se puede observar resistencia cruzada entre aminoglucósidos. Solo están disponibles para inyección intramuscular.

Eventos adversos: ototoxicidad y nefrotoxicidad.

4.1.4.10 Ciprofloxacina, ofloxacina

Leve actividad bactericida. Son fluoroquinolonas y actúan inhibiendo la DNA girasa que realiza el superenrollamiento del DNA (etapa esencial en la replicación cromosómica de la célula). Uno de los mecanismos de resistencia son las mutaciones en el gen *gyrA*, el cual codifica para la subunidad *a* de la *g*irasa. Se cree que otros mecanismos de resistencia involucran cambios en la captación del medicamento o en la excreción activa de quinolonas de la micobacteria. Su administración es oral y parenteral.

Eventos adversos: náuseas, vómito, reacciones de hipersensibilidad cutánea, cefalea.

4.1.4.11 Tioacetazona

Bacteriostático leve. Existe riesgo de resistencia cruzada con tioamidas; sin embargo cepas resistentes a la tioacetazona generalmente son sensibles a la etionamida, pero cepas resistentes a la etionamida generalmente son resistentes a la tioacetazona.

Eventos adversos: reacciones de hipersensibilidad cutánea (desde rash hasta síndrome de Steven Johnson), síntomas gastrointestinales. En pacientes HIV (+) el riesgo de presentar eventos adversos es mucho mayor.

4.1.5 Tratamiento en problemas específicos

4.1.5.1 Resistencia a los medicamentos

1. La emergencia de cepas de Mycobacterium tuberculosis resistentes a los agentes antimicobacterianos es un problema mundial.
2. La TMR es más frecuente en forma adquirida (fallas del tratamiento) que en la forma primaria (casos nuevos).
3. Es importante considerar retratamiento inmediato de aquellos pacientes con falla del tratamiento.

La emergencia de cepas de Mycobacterium tuberculosis que son resistentes a los agentes antimicobacterianos es un problema mundial encontrado en 35 de 35 países evaluados en un estudio reciente de la OMS (en el que no participó Colombia); aproximadamente 10% de todos los pacientes sin tratamiento previo tenían resistencia a por lo menos un medicamento⁽⁵⁷⁾. De todos los medicamentos, la resistencia es más frecuente con isoniacida (7.3%), y estreptomycin (6.5%), y menor con rifampicina (1.8%) y etambutol (1.0%).

La resistencia a medicamentos múltiples varía por región del mundo, con tasas particularmente elevadas encontradas recientemente en la antigua Unión Soviética, Asia, la República Dominicana, y Argentina. La TMR es más frecuente en forma adquirida (fallas del tratamiento, recaídas, o retratamientos) que en la forma primaria (casos nuevos o incidentes de tuberculosis no expuestos previamente a los medicamentos), con las siguientes frecuencias: hasta 10.8% (mediana de 0.5%) para H-R en la forma primaria, y hasta 48% (mediana de 12.2%) en la adquirida.

Por lo general, la tuberculosis multiresistente (TMR), es consecuencia del uso inapropiado de los medicamentos de primera línea, y los bacilos son resistentes por lo menos a las dos principales drogas bactericidas, H y R. La gran mayoría de casos de TMR se da en la forma adquirida. Es por esto importante considerar retratamiento inmediato de aquellos pacientes en recaída, con el esquema sugerido por la Organización Mundial de la Salud, el cual reduce el riesgo de falla del tratamiento por resistencia adquirida en la amplia mayoría de los casos:

Como regla general, todo paciente en quien se demuestre persistencia de excreción del bacilo después de 5 meses de quimioterapia, debe recibir retratamiento completamente supervisado por 8 meses con 5 medicamentos⁽⁵⁸⁾, con un régimen de tres medicamentos durante todos los ocho meses (H, R, E), junto con Z los primeros 3 meses y estreptomycin los primeros 2 meses (2 SHRZE / 1 HRZE / 5 HRE). (Nivel de evidencia IV, Recomendación grado C).

Si el esquema de retratamiento enunciado arriba se lleva a cabo apropiadamente, y el paciente persiste bacilífero positivo después de 5 meses, por lo general habrá TMR (caso "crónico") en más de 50% de los casos. Es entonces mandatorio que todos estos pacientes tengan análisis de susceptibilidad del bacilo a los medicamentos de primera y segunda línea si no lo han tenido antes, y acceso a los medicamentos que se necesite entonces para su manejo racional. Pacientes con TMR deben ser tratados por personal médico experto en el manejo de estos casos y por el neumólogo, dado que constituyen un problema de salud pública. Estos pacientes van a necesitar manejo con medicamentos de segunda línea, por lo general menos efectivos y más tóxicos que los de primera línea, y por períodos de tiempo de 18 a 24 meses (nivel de evidencia IV, Recomendación grado C).

El manejo de estos casos se sale del objetivo de esta guía, y se recomienda consultar publicaciones de la OMS, del Ministerio de Salud, y de la Sociedad Respiratoria Europea; en la mayoría de los casos las siguientes reglas generales aplican:

1. El paciente debe tratar de tolerar efectos adversos del tratamiento: el manejo es lo único que lo separa de una muerte segura;

2. El paciente debe aceptar el tratamiento diario y de manera totalmente supervisada durante todo el tiempo que se necesite (por lo menos hasta negativizar el esputo);

3. El paciente debe recibir explicaciones claras y concisas durante todo el tratamiento, al igual que soporte psicológico si se requiere;

4. Siempre se debe tratar de no mantener medicamentos "de reserva"; se debe prescribir por lo menos tres, ojala 4 o 5 medicamentos con alta probabilidad de sensibilidad (es decir, no haber sido usado en los esquemas previos, o como resultado del análisis de sensibilidad a los ya usados);

5. Si no hay forma de tener análisis de sensibilidad, prescribir por lo menos tres medicamentos a los que el paciente no ha estado expuesto (Kanamicina + Etionamida + Ofloxacin es un esquema recomendado por la OMS); quizás la cuarta droga (ya usada) que puede ser de utilidad empírica en esta situación, es la Z, por ser la resistencia no sólo infrecuente en la TMR, sino también difícil de probar;

6. Cuando se negativice el esputo, se puede retirar una (en casos excepcionales dos) droga, quizás la más débil y que esté causando efectos adversos;

7. El tratamiento debe ser continuado por 18 meses después de negativo el esputo para prevenir recaídas;

8. Es mandatorio monitorizar el esputo mensualmente desde el segundo mes hasta el sexto, y de ahí en adelante cada tres meses.

Esquemas de Retratamiento de la OMS y
el Ministerio de Salud de Colombia

(1) Fase	Duración	Medicamento
I	2 Meses	H-R-E Z-S
II	1 Mes	H-R-E-Z
III	5 Meses	H-R-E
I	3 Meses	H-R-E A-S-Etionamida
II	9 Meses	H-R- E-Etionamida

4.1.5.2 Insuficiencia hepática

Se recomienda no modificar la selección o la dosis de los medicamentos antituberculosos de elección en presencia de alcoholismo o enfermedad hepática leve o moderada. Debe anotarse que la presencia de insuficiencia hepática pre-existente confunde el diagnóstico de compromiso hepático por H, R o Z; en estos casos se recomienda monitoreo frecuente de las pruebas de función hepática. En pacientes con insuficiencia hepática severa, se recomienda iniciar el manejo con H y E, hasta que mejore la función hepática, y entonces agregar al manejo R (Nivel de evidencia IV, Recomendación grado C).

4.1.5.3 Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de cualquier nivel de severidad se recomienda no utilizar S por la evidencia acumulada de toxicidad renal (Nivel de evidencia III.3, Recomendación grado D). Con respecto a la R y la H, éstas deben ser administradas después de diálisis en pacientes renales terminales, sin modificación de la dosis; se recomienda disminuir las dosis de E entre 8-10 mg/Kg, y usar la Z en rango de 15-20 mg/Kg, la dosis menor ordinaria recomendada. En estos pacientes es mandatoria la profilaxis con piridoxina (Nivel de evidencia IV, Recomendación grado C).

4.1.5.4 Embarazo

Como recomendación general, la tuberculosis diagnosticada durante el embarazo debe ser tratada. Debe evitarse la administración de S, por su efecto sobre el VIII par fetal, así como la Z, por la escasa experiencia con ella durante el embarazo (Nivel de evidencia III.3, Recomendación grado D). Los medicamentos más seguros en embarazo son la H y el E (esquema 18 meses de duración), y puede considerarse la R en casos de enfermedad avanzada, o cuando es conveniente administrar un esquema de nueve meses (Nivel de evidencia IV, Recomendación grado C).

La documentación de embarazo en una paciente en tratamiento antituberculoso no es una indicación médica para terminar el embarazo; ninguna de las drogas de primera línea ha probado ser teratogénica para el humano. Las pacientes pueden lactar a sus hijos (Nivel de evidencia III.3, Recomendación grado C).

4.1.5.5 Niñez

La Academia Americana de Pediatría, recomienda para el tratamiento de la TB en edad pediátrica un esquema triconjugado por seis meses de duración con H, R y Z. El esquema más frecuente es de H, R y Z diarios por ocho semanas, seguido de tratamiento diario o de dos veces a la semana con H y R por 16 semanas. Si no se usa Z, se recomienda alargar el tratamiento por lo menos a nueve meses.

En los experimentos clínicos controlados con estas tres drogas, con leve variación en los esquemas, la tasa de curación completa fue mayor del 95%, y de 99% a dos años, con más de 1000 niños tratados (Nivel de evidencia I, Recomendación grado A). Por la dificultad en evaluar de manera válida y confiable la agudeza visual en niños, no se recomienda el uso del E (Nivel de evidencia IV, Recomendación grado D). Únicamente se justifica agregar E o S al esquema previo ante sospecha de resistencia a la H, y hasta obtener resultado del análisis de sensibilidad.

Al igual que en los adultos, la misma recomendación con respecto a terapia supervisada acortada ("DOTS") aplica a la edad pediátrica (nivel de evidencia III.2, Recomendación grado B). El manejo de la TMR en el niño está por fuera del objetivo de esta guía; se recomienda manejo conjunto entre el Pediatra y el experto local en Tuberculosis. Existe una excelente revisión reciente de este tema.

4.1.5.6 Efectos adversos

4.1.5.6.1 Hepatitis

Aunque son frecuentes las elevaciones transitorias de las transaminasas hepáticas después del comienzo del tratamiento, este hallazgo no requiere tratamiento alguno a no ser que aparezcan síntomas que puedan ser asociados a hepatitis o a ictericia clínica (la cual puede aparecer en 3-4% de los pacientes), o las transaminasas se eleven 4-5 veces el valor normal. En estos casos, se recomienda discontinuar todos los medicamentos que viene recibiendo la persona, o por lo menos la H, R y Z. Si el paciente no está comprometido por la tuberculosis, o el paciente tiene baciloscopias negativas, se puede esperar a que se normalice la función hepática; en caso contrario, debe dejarse tratamiento con S y E.

Una vez normalizadas las pruebas de función hepática, se recomienda iniciar el tratamiento secuencialmente

y con 6 días de diferencia, bajo control de la función hepática, primero H, luego R, y finalmente la Z. Las dosis de comienzo deben ser $\frac{1}{4}$ o $\frac{1}{5}$ de la dosis recomendada. Si existe nueva alteración hepática, la droga responsable debe ser retirada y un régimen adecuado instaurado. En estos casos se recomienda el concurso del neumólogo.

4.1.5.6.2 Otros eventos adversos

Ver numerales 4.1.4 y 4.1.6.2.4

4.1.6 Otros aspectos

4.1.6.1 Hospitalización

La mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar no requieren hospitalización, y pueden ser tratados y supervisados de manera ambulatoria. Si el paciente, por su estado clínico se decide hospitalizar, y tiene baciloscopia positiva, se debe aislar por lo menos dos semanas: es altamente probable que el paciente ya no sea infeccioso después de dos semanas en esquemas que empiezan con H-R.

4.1.6.2 Seguimiento

Como se mencionó anteriormente, es altamente probable que la terapia directamente observada y supervisada sea la estrategia de elección para la gran mayoría de los pacientes, o por lo menos aquellos con alta probabilidad de abandonar el tratamiento. Es recomendable que durante las visitas a recibir el tratamiento, exista también la infraestructura para permitir el control y examen médico (mensualmente o más frecuente si se amerita por la aparición de complicaciones de la enfermedad o del tratamiento) y recolección de esputo cuando necesario.

4.1.6.2.1 Monitoría farmacocinética

La monitoría farmacocinética es el proceso de ajustar las dosis de los medicamentos con base en la información de concentraciones sanguíneas. Esta estrategia permite al paciente cuantificar las relaciones entre medicamentos, evaluar mejor la respuesta terapéutica, y evitar toxicidad por niveles elevados.

Es conocido que las dosis estándar recomendadas de H, R, y Z funcionan bien en pacientes con TBC no resistente. Tales pacientes absorben por lo general de manera normal estos medicamentos, y por lo general no requieren monitoría, siempre y cuando respondan al tratamiento de forma esperada. Pacientes con enfermedad gastrointestinal, y pacientes con SIDA, pueden tener dificultad en absorber los medicamentos, siendo buenos candidatos para monitoría farmacocinética.

Otro grupo de pacientes que pueden beneficiarse de esta estrategia son aquellos con TBC multi-resistente, en los que se les puede adecuar la dosis para alcanzar concentraciones efectivas. Sólo existe evidencia de reportes y se-

ries de casos recientes que sugieren que la medición de concentraciones séricas es importante para eficacia clínica.

Recomendación Grado C: Existe evidencia nivel de evidencia III.3, que sugiere ser de utilidad práctica el realizar monitoría farmacocinética de los medicamentos para la TBC, únicamente cuando: 1.No existe respuesta usual esperada en pacientes no inmunocomprometidos con patrones de sensibilidad normales; 2.Pacientes con HIV-SIDA; 3.Pacientes con síndromes de malaabsorción intestinal; 4.Pacientes con TBC multiresistente.

4.1.6.2.2 Cultivos

Es recomendable obtener esputo para cultivo durante las mañanas, al final de las primeras cuatro semanas de tratamiento, a fin de vigilar la conversión del paciente. Idealmente, se deberá continuar posteriormente con el análisis del esputo cada dos a cuatro semanas; el esputo debería convertir a negativo en un plazo de dos meses de empezado el tratamiento cuando se administra combinaciones con H-R, y dos a tres meses en tratamientos más prolongados con H-E.

En el caso poco frecuente de persistir los cultivos positivos (la baciloscopia si puede serlo por la presencia de bacilos inactivos) en el cuarto mes de tratamiento, la primera preocupación en la aparición de resistencia a los medicamentos o falta de adherencia; en estos casos es mandatorio el análisis de sensibilidad, cambiar el manejo a supervisado directamente (si no lo está), y considerar evaluación de biodisponibilidad de los medicamentos.

Todo paciente al final del tratamiento debe tener un último análisis del esputo.

4.1.6.2.3 Radiografías

El monitoreo radiográfico es menos importante que el del esputo y el clínico. Es de utilidad, aunque no necesario en todas la situaciones, el tomar radiografías mensuales de torax para monitorizar los cambios en el paciente; en todo caso, estos cambios son lentos, y usualmente la mejoría en la respuesta clínica es más temprana. Todo paciente que termine tratamiento debe tener una radiografía de tórax en ese momento.

4.1.6.2.4 Reacciones adversas

Para todos los adultos tratados con los esquemas sugeridos arriba, es mandatorio tener mediciones basales de enzimas hepáticas, bilirrubinas, creatinina sérica, cuadro hemático completo, y recuento de plaquetas. Los pacientes tratados con E deben además tener medición basal de agudeza visual y colores rojo-verde. En niños sólo es recomendable el llevar a cabo el examen de agudeza visual.

Todos los pacientes, adultos y niños, deben ser evaluados clínicamente durante el tratamiento, y ser

instruidos sobre la aparición de eventos adversos de los medicamentos que se reciben. No se recomienda monitoreo bioquímico alguno de rutina en pacientes cuyas pruebas basales fueron normales, quizás con la excepción de pacientes alcohólicos, en quienes puede ser recomendable el monitoreo de pruebas de función hepática después de iniciado el tratamiento.

4.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Tratamiento quirúrgico:

No existen experimentos clínicos controlados sobre el rol de la cirugía en el tratamiento de la TBC pleuropulmonar. La experiencia con series de casos muestran que, comparando de manera histórica con la alta eficacia del tratamiento farmacológico contemporáneo en lo que respecta a morbimortalidad y complicaciones, la cirugía no está indicada ni tiene rol actual en el manejo primario de la TBC pulmonar (*Nivel de evidencia III.3, Recomendación grado E*).

Las indicaciones tradicionales de la cirugía en la TBC pulmonar incluye hemoptisis masiva, fistula broncopulmonar, estenosis bronquial, y pulmón atrapado. Tampoco existe evidencia experimental controlada de si éste manejo quirúrgico mejora la sobrevida, la calidad de la misma o la contagiosidad del sujeto. La evidencia actual sobre la eficacia de la cirugía en estas situaciones es basada en reportes de casos, series de casos y concepto de expertos (*Nivel de evidencia III.3, Recomendación grado C*).

Recientemente, se ha indicado el tratamiento quirúrgico como coadyuvante en TBC multiresistente. La evidencia de la efectividad de esta estrategia descansa en una serie de 130 pacientes operados por esta indicación, la gran mayoría llevados a neumonectomía. Los pacientes por lo general deben cumplir con estrictos criterios de operabilidad, que incluye gamagrafías de ventilación perfusión, pruebas de función pulmonar, y escanograma. En pacientes con hipertensión pulmonar, se recomienda además cateterismo derecho, y prueba de ejercicio con medición de consumo de oxígeno. El control histórico con una serie de pacientes del mismo centro, con TBC multiresistente tratados únicamente con manejo farmacológico, mostró mejores resultados en el grupo de manejo combinado.

Recomendación grado C: existe evidencia nivel III.B que sugiere que en pacientes selectos con TBC multiresistente y extenso daño parenquimatoso pulmonar, la cirugía resectiva puede lograr mayor tasa de curación que el manejo farmacológico aislado.

4.3 OTRAS MEDIDAS DE SOPORTE

4.3.1 Piridoxina

La piridoxina se utiliza para prevenir la neuritis periférica, la cual es la manifestación toxica principal de

la H. La frecuencia de aparición de neurotoxicidad con H es función de la dosis, y puede ser tan alta como 40% con dosis diarias de H de 20 mg/Kg. Su aparición es más frecuente en sujetos con déficit basal de piridoxina (mujeres embarazadas, personas desnutridas, ancianos, alcohólicos, pacientes urémicos).

La piridoxina se administra en dosis de 25 a 50 mg al día y por lo general se prescribe a todos los pacientes que reciben H. No existen experimentos clínicos controlados en pacientes adultos o pediátricos que sustenten el uso rutinario preventivo, de piridoxina; la evidencia actual sobre su uso es respaldada por reportes y series de caso de pacientes que han presentado neuritis periférica, la cual es reversible con la administración de la piridoxina, y sustentada además por el mecanismo fisiopatológico de la neuritis (deficiencia relativa de acetiltransferasa que lleva a inactivación hepática lenta de la H, promoviendo la aparición de neuritis en pacientes con deficiencia de piridoxina). Es probable que el beneficio de la profilaxis sea únicamente concentrado en los grupos de riesgo descritos arriba.

Recomendación Grado C: Existe nivel de evidencia III.3, que sustenta el uso rutinario, preventivo de piridoxina, en todos los pacientes que reciban H como parte del tratamiento de la tuberculosis.

4.3.2 Corticoesteroides

Los corticoesteroides han sido usados en múltiples situaciones clínicas dentro del manejo de la TBC. En la pleuresía tuberculosa, dos experimentos clínicos controlados recientes mostraron que no existe beneficio sintomático ni de disminución en el engrosamiento pleural post tratamiento, con la adición de 0.75-1 mg/kg/día de prednisona por 15 a 25 días. En conclusion, existe nivel de evidencia I y II que sustenta la recomendación grado E, de no administrar corticoesteroides como terapia coadyuvante del manejo contemporaneo de la pleuresía tuberculosa.

En la tuberculosis primaria en edad pediátrica, se puede presentar obstrucción bronquial con un gran componente inflamatorio, asociada a la presencia de adenopatías hiliares. Sólo existe un estudio experimental controlado en 29 pacientes, no enmascarado, que demostró menos complicaciones en el grupo de corticoesteroides más quimioterapia, pero con igual tasa de curación. Cuando se usan corticosteroides, el manejo debe ser estrictamente supervisado, e idealmente el impacto benéfico evaluado por fibrobroncoscopia (*Nivel de evidencia IV, recomendación grado C*).

En pacientes con tuberculosis diseminada pero sensible a los farmacos, en quienes hay síntomas generales severos y deterioro clínico avanzado (usualmente aso-

ciado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida), es posible que la adición de prednisona a dosis de 1 gm/Kg/día, mejore temporalmente la oxigenación y atenúe los signos sistémicos de enfermedad, como también los

síntomas, sin que en series de casos se haya demostrado efecto deletéreo. Se recomienda entonces el uso de corticosteroides en estas situaciones (*Nivel de evidencia III.3 y IV, Recomendación grado C*).

Tabla 1. Tres Opciones de Esquemas para el Manejo Inicial de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar

Opción 1. Isoniacida, rifampicina y pirazinamida por 8 semanas seguidas por 16 semanas de isoniacida y rifampicina diarias o 2-3 veces por semana. Etambutol o estreptomycinina deben ser agregados al regimen inicial de 8 semanas hasta que se demuestre sensibilidad a la isoniacida y a la rifampicina.
Opción 2. Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomycinina por dos semanas seguidas de administracion dos veces por semana de las mismas drogas por seis semanas, y posteriormente isoniacida y rifampicina bi-semanal por 16 semanas.
Opción 3. Tratamiento supervisado directamente observado, tres veces por semana con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomycinina, por seis meses.

¹⁾ *Nivel de evidencia I, Recomendaciones grado A. American Thoracic Society - American College of Physicians, 1994.*

Tabla 2. Dosis para Uso Continuo e Intermitente

Droga	Dosis Diaria		Dosis Intermitente			
	Niños	Adultos	Dos veces/Semana Niños	Adultos	Tres veces/Semana Niños	Adultos
Isoniacida (H)	0-20 mg/Kg max. 300 mg	5 mg/Kg	20-40 mg/Kg	15 mg/Kg max. 900 mg	20-40 mg/Kg	15 mg/Kg
Rifampicina (R)	10-20 mg/Kg max. 600 mg	10 mg/Kg	10-20 mg/Kg	10 mg/Kg max. 600 mg	10-20 mg/Kg	10 mg/Kg
Pirazinamida (Z)	15-30 mg/Kg max. 2 g	15-30 mg/Kg	max. 4 g	50-70 mg/Kg		max. 3 g
Etambutol (E)	15-25 mg/Kg max. 2.5 g	15-25 mg/Kg	50 mg/Kg max. 2.5 g		25-30 mg/Kg max. 2.5 g	
Estreptomycinina (S)	20-30 mg/Kg max. 1 g	15 mg/Kg	max. 1.5 g	25-30 mg/Kg		max. 1 g
Capreomicina, Kanamicina.	20-30 mg/Kg max. 1 g	15 mg/Kg	NI	NI	NI	NI
Cicloserina	10-20 mg/Kg max. 500 mg	10 mg/Kg max. 1 g	NI	NI	NI	NI
Etionamida	10-15 mg/Kg max. 750 mg	10-15 mg/Kg max. 1 g	NI	NI	NI	NI
Acido PAS (P)	300 mg/Kg Al menos 12g	250 mg/Kg	NI	NI	NI	NI
Ofloxacina	NI	600 mg	NI	NI	NI	NI
Tioacetazona	NI	150 mg	NI	NI	NI	NI

Max.: Dosis máxima; **NI:** No Indicado/No Recomendado; **Niños:** Menores de 13 años.

Tabla 3.
Esquemas Potenciales para Pacientes con Tuberculosis
y Diferentes Patrones de Resistencia a los Medicamentos

Resistencia	Esquema Sugerido	Duración	Comentarios
Isoniacida- Estreptomina y Pirazinamida	Rifampicina-Etambutol Pirazinamida-Amikacina	6-9 Meses	Cerca de 100% de respuesta y menos de 5% de recaidas.
Isoniacida-Etambutol y Estreptomina	Rifampicina-Ofloxacin Pirazinamida-Amikacina	9-12 Meses	Eficacia comparable a la anterior
Isoniacida-Rifampicina y Estreptomina	Pirazinamida-Etambutol Ofloxacin-Amikacina	18-24 Meses	Considerar Cirugía
Isoniacida-Rifampicina y Pirazinamida	Etambutol-Ofloxacin Amikacina + 2 (*)	24 Meses despues de convertir.	Considerar Cirugía
Isoniacida-Rifampicina Pirazinamida-Etambutol	Ofloxacin-Amikacina + 3 (*)	24 Meses despues de Convertir	Considerar Cirugía

Ciprofloxacina puede considerarse en vez de Ofloxacin---Si hay resistencia a Amikacina, Kanamicina y Estreptomina, Capreomicina es una buena alternativa ---Los agentes inyectables se dan diario tres veces a la semana, y pueden ser dados IM o IV.

(*) Agentes potenciales de donde escoger incluyen: Etionamida, Cicloserina, ácido-aminosalicilico, capreomicina, amoxicilina-clavulanico.

Prevención

5.1 PREVENCIÓN COMO ACTIVIDAD MASIVA DE SALUD PÚBLICA

La función principal del Estado y sus departamentos de salud en un programa de control y prevención de la TBC incluye:

1. Identificar y tratar todos los pacientes con enfermedad tuberculosa así como asegurarse que todos los pacientes terminen un tratamiento satisfactorio.
2. Encontrar y evaluar las personas que han estado en contacto con pacientes con enfermedad tuberculosa y determinar si tienen o no enfermedad, dando el tratamiento adecuado.
3. Buscar exhaustivamente las personas o grupos de personas que son de alto riesgo de infección tuberculosa y considerar la necesidad de tratamiento preventivo (trabajadores de hospitales, uso de medicamentos como esteroides, reclusión o personal de trabajadores carcelarios). Los grupos de alto riesgo han sido descritos previamente en la sección de quimioprevención de estas guías.

5.2 PREVENCIÓN COMO ACTIVIDAD EN INSTITUCIONES DE SALUD

5.2.1 Riesgo de infección

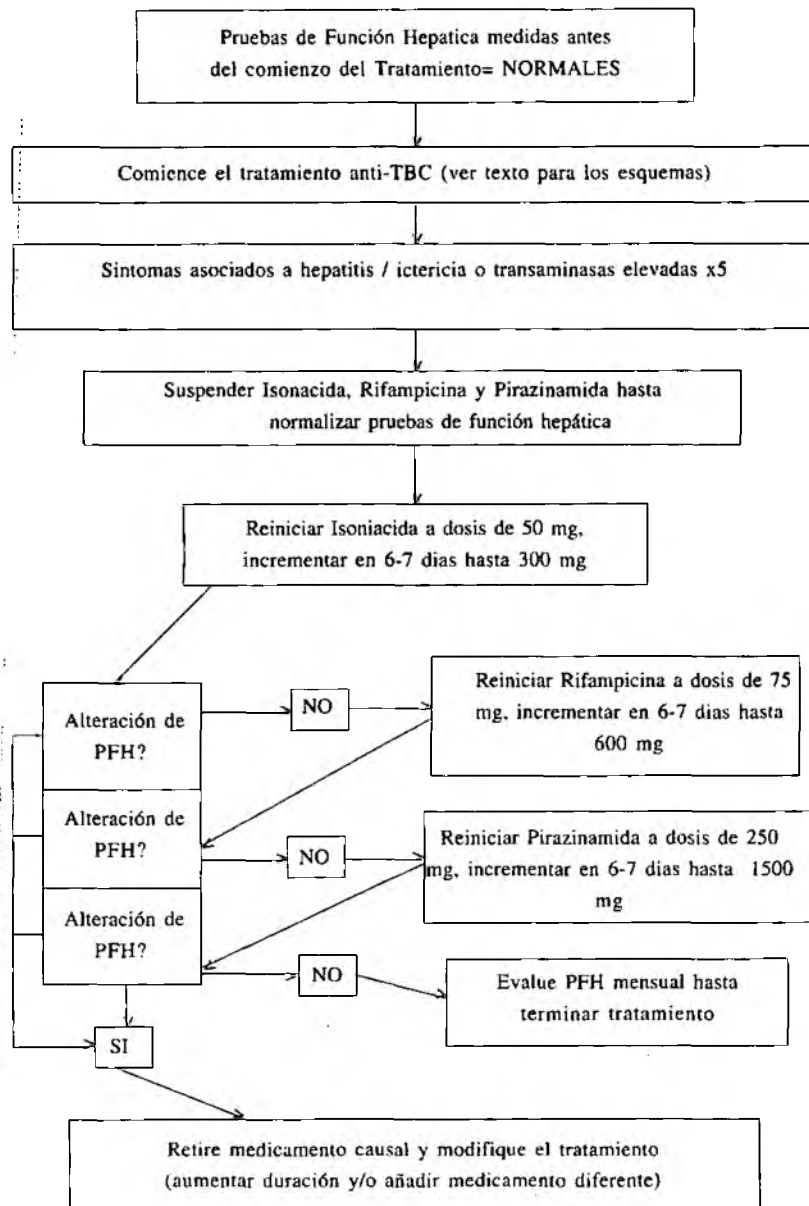
El riesgo de que una persona no infectada por M. tu-

berculosis llegue a estarlo, depende, en primera instancia, de la concentración de partículas infectantes en el aire y de la duración de la exposición y de las interacciones caso-contacto. El riesgo de transmisión nosocomial depende de un contacto cercano con el enfermo, siendo particularmente susceptibles personas que realizan determinados procedimientos (broncoscopia, intubación transtraqueal, succión de secreciones respiratorias, necropsias, maniobras de terapia respiratoria, etc.). Muchas de estas infecciones pueden ocurrir por cepas de M. tuberculosis multirresistentes.

Por otra parte, la capacidad de un enfermo tuberculoso de ser infectante, esta aumentada cuando estan presentes algunas de las siguientes características:

- a) Enfermedad de vía aérea superior y/o pulmón.
- b) Presencia de tos o de otras maniobras que generan mayor esfuerzo espiratorio.
- c) Presencia de baciloscopia positiva en esputo.
- d) Falla al cubrirse la boca o la nariz al toser o estornudar.
- e) Presencia de cavitaciones en la radiografía del tórax.
- f) Procedimientos que producen tos o dispersión en el aire de las partículas infectantes del M. tuberculosis (tos inducida, broncoscopia, intubación orotraqueal).

Figura 1. Algoritmo de Manejo de la Hepatitis Asociada a la Quimioterapia anti- TBC



5.2.2 Características del medio ambiente que contribuyen a la infección

- a) Exposición en espacios reducidos encerrados y con poca luminosidad.
- b) Inadecuada ventilación general o local que causan insuficiente dilución o remoción de las partículas infectantes.
- c) Recirculación de aire que contiene partículas infectantes.

5.2.3 Condicionantes de transmisión nosocomial y multirresistencia

Algunos factores que favorecen la transmisión nosocomial de *M. tuberculosis*, con frecuencia multirresistente, son:

- a) Retardo en el diagnóstico de la enfermedad.
- b) Retardo en el reconocimiento de la resistencia al medicamento.
- c) Retardo en el inicio de aislamiento.
- d) Ventilación inadecuada en el cuarto.
- e) Terminación inapropiada del aislamiento.
- f) Prácticas y precauciones deficientes al inducir la tos.
- g) Falla de protección respiratoria adecuada.

La multirresistencia se debe en la mayoría de los casos a tratamientos incorrectos, medicamentos de poca eficacia, falta de adherencia a la terapia y/o falta de vigilancia epidemiológica. Por esto, la mejor prevención es un tratamiento adecuado y supervisado.

5.2.4 Control de la infección tuberculosa

El énfasis principal debe estar dirigido a tres objetivos:

1. Control para el cuidado de la salud principalmente en personas de alto riesgo y personal de salud que trabajan con pacientes de TBC.
2. Crear políticas, protocolos y procedimientos para el control de la TBC.
3. Evaluación periódica con el fin de determinar las acciones necesarias para minimizar los riesgos de transmisión del *M. Tuberculosis*.

Para desarrollar estos planes se recomienda tener tres niveles de acción:

Primer nivel: Las acciones afectan a un gran número de personas y debe ir dirigido a:

1. Desarrollo e implementación de políticas y protocolos efectivos para aumentar la rápida identificación, aislamiento, evaluación diagnóstica y tratamiento de los pacientes con TBC.
2. Implementación de prácticas efectivas para los trabajadores de salud y facilidades para el cuidado de la misma, correcto manejo de la protección respiratoria, mante-

ner cerradas las puertas de los cuartos con aislamiento.

3. Educación, entrenamiento y consejería sobre la tuberculosis en los trabajadores de la salud.

4. Los controles para detectar infección o enfermedad tuberculosa en los trabajadores de la salud. La persona responsable de la organización, seguimiento y evaluación deben realizar los controles periódicos (3 a 6 meses), tanto administrativos, de ingeniería como de protección respiratoria del personal de salud. En los planes de control existentes de TBC es de gran importancia establecer el riesgo de contagio, por esto se deben tener en cuenta:

- 4.1. El perfil de la TBC. en la comunidad donde se desarrolla el programa.
- 4.2. El número y la localización de los pacientes con TBC. para el adecuado manejo por los grupos de trabajadores de la salud.
- 4.3. El resultado de los análisis de la PPD. en los trabajadores de la salud.
- 4.4. Investigación y análisis de la posible transmisión persona a persona (*Nivel de evidencia III A grado de recomendación B*).
5. Inspección, lavado, mantenimiento y almacenamiento de los "respiradores".
6. Evaluación periódica de todo el programa de protección (*Nivel de evidencia III B grado de recomendación B*).

Segundo nivel: Está dirigido a las medidas de ingeniería que previenen la dispersión y reducen la concentración de partículas infectantes. Se deben tener en cuenta los siguientes controles:

1. Ventilación local adecuada en el sitio del enfermo.
2. Control de la dirección del flujo del aire para no contaminar áreas vecinas.
3. Dilución y remoción del aire contaminado en la ventilación general.
4. Purificación del aire por filtración o irradiación germicida con luz ultravioleta (IGUV).

Tercer Nivel: Está dirigida al personal de salud y al uso de equipos protectores en cualquier situación de riesgo para infección (*Nivel de evidencia IIIA, grado de recomendación B*).

En resumen, se debe implementar los siguientes requisitos para el cuidado de la salud:

1. Protocolos para la fácil identificación de personas con TBC activa.
2. Vigilancia de los trabajadores de la salud (incluyendo tuberculina de base y su seguimiento).
3. Evaluación y manejo de los trabajadores de la salud, con conversión de la prueba de tuberculina o síntomas

de TBC activa. Uno de los mayores objetivos en la prevención de TBC es el definir el grupo de personas que deben ser evaluadas con la prueba de Tuberculina, así como la periodicidad y la interpretación con el objetivo de definir quien debe recibir tratamiento o quimioprevención (ver capítulo Tuberculina y tratamiento) (*Nivel de evidencia III A, III B grado de recomendación B*).

4. Localización y aislamiento de pacientes con sospecha de TBC o TBC comprobada.

5. Entrenamiento y educación de los trabajadores de la salud acerca de la TBC.

6. De ser posible sistemas de filtración de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA) ó irradiación germicida con luz ultravioleta (*Nivel de evidencia III A, grado de recomendación B*).

7. Medidas de protección en los trabajadores de salud (filtros) (*Nivel de evidencia III A, grado de recomendación B*).

Los programas de protección respiratoria deben ser desarrollados, implementados y mantenidos en los trabajadores de la salud y dirigidos al tipo de protección que deben tener:

1. Asignación de responsabilidades.
2. Tener estándares operativos que contengan todos los aspectos de protección respiratoria.
3. Controles médicos periodicos.
4. Información y entrenamiento a los trabajadores de la salud acerca del uso de respiradores y del riesgo de no usarlos.
5. Realizar evaluaciones continuas en las máscaras de protección de cada trabajador para identificar su eficacia.

Tipos de respiradores (máscaras y escafandras): En estos casos respiradores se refieren a los implementos tipo máscaras o escafandras (similares a las de bomberos). Existen en la actualidad varios tipos de respiradores, pero en la actualidad los mas recomendados son:

1. Respiradores que suplen el aire (escafandras): son utilizados para protección en ambientes muy contaminados ofreciendo un alto grado de protección.
2. Respiradores que purifican el aire: éstos remueven la contaminación por alguno de los siguientes mecanismos: filtración, absorción o remoción química.

De estos tipos de respiradores los más recomendados para la protección son los que purifican el aire, estos a su vez son de diferentes tipos y los más usados son las máscaras de protección con gran adherencia a la cara, cubriendo nariz y boca, con filtro para partículas muy pequeñas y válvulas que regulan la humedad y el calor, funcionando con la inspiración y expiración.

5.2.5 Prueba de tuberculina

5.2.5.1 Tuberculina

La tuberculina es un preparado, obtenido de un cultivo de *M. tuberculosis* que contiene antígenos proteícos de *M. tuberculosis* I. Es el mejor método existente en la actualidad para confirmar infección por *M. tuberculosis*.

Se emplean dos tipos fundamentales de preparados: La vieja tuberculina (OT) y el derivado proteínico purificado (PPD). Este último fue sintetizado por Seibert en 1934 y desde 1941, tomando como referencia una cepa única de bacilo tuberculoso, se estandarizó internacionalmente (PPD-S)1. En Colombia se utiliza el PPDRT 23 producido por el Instituto Nacional de Salud, su biopotencia es superior al doble de la PPD-S, por lo que se ha estimado que 2 UT de PPD-RT 23 son equivalentes a 5 unidades PPD-S.

5.2.5.2 Base inmunológica

La persona que ha sido expuesta y ha desarrollado infección por *M. tuberculosis* tiene una posibilidad alta de tener linfocitos T sensibilizados a los antígenos de este germen. Cuando es nuevamente expuesta a tales antígenos, presenta una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células, especialmente linfocitos T, la cual se produce en la zona de exposición. En el caso de las pruebas convencionales de tuberculina esta zona es generalmente la piel, en la cual se origina infiltración celular cuando existe sensibilidad (infección previa), cuya intensidad mayor se alcanza entre las 48 y las 72 horas después de la exposición1. En el caso de la administración intradérmica, se producirá una zona de induración.

5.2.5.3 Dosis, método de administración y lectura

Dosis. La dosis estandarizada internacionalmente para la prueba de la tuberculina es de 5 unidades internacionales (UI) que equivalen a 0.1 ml de PPD. En el caso del PPD RT-23 se deben utilizar 2 UI. Hay dos técnicas básicas de aplicación: intradérmica (técnica de Mantoux) y la de punción múltiple. Hay evidencia suficiente de que la primera tiene mayor sensibilidad por lo cual es la recomendada.

5.2.5.4 Técnica de Mantoux

Se prefiere utilizar la región anterior del antebrazo. Cualquier zona de la piel libre de lesiones y distante de estructuras venosas puede emplearse. Se debe lavar la superficie con agua y jabón y no con otros productos. Se aplican 5 UI equivalentes a 0.1 ml de PPD dentro de la dermis (intradérmica). La inyección se hace mediante aguja 27 de un cuarto o media pulgada y empleando la jeringa específica para este fin (jeringa de tuberculina). La punción se hace con el bisel hacia arriba y con el eje longitudinal de la aguja lo más paralelo posible al del antebrazo. La tuberculina se inyecta justo bajo la super-

ficie ; si la aplicación es correcta, debe formarse una pequeña ampolla pálida con aspecto de piel de naranja de 6 a 10 mm de diámetro. Si existe duda de la técnica otra dosis debe administrarse distante de la primera.

5.2.5.5 Lectura

Se realiza entre las 48 y las 72 horas. Debe hacerse con buena luz. El tamaño se determina mediante la medición del diámetro transversal de la induración no del eritema. Este valor se registra en milímetros.

5.2.5.6 Interpretación

Aunque la prueba de la tuberculina no es ciento por ciento sensible y específica para determinar la presencia de infección por *M. tuberculosis* es el mejor método disponible para este propósito. Una prueba interpretada como positiva es indicativa de infección por *M. Tuberculosis*.

Sin embargo existen un buen número de resultados falsos positivos y negativos se presentan. La prueba no diferencia entre infección latente y enfermedad (tuberculosis clínica). Su mayor utilidad está en el estudio epidemiológico de la tuberculosis. Su valor como prueba diagnóstica de enfermedad tuberculosa es limitado. A pesar de esto, un análisis cuidadoso del resultado y de las circunstancias asociadas a un caso en particular permiten definir conductas trascendentes como iniciar una quimioprevención o una terapia.

5.2.5.7 Clasificación de las reacciones

Diversos estudios apoyan el uso de un punto de corte diferencial para definir la positividad de la prueba de acuerdo con algunos grupos de riesgo. Estos puntos de corte deben ser validados en nuestro medio. Esta clasificación se presenta en la tabla 1.

Induración

≥ 5 mm

≥ 10 mm

≥ 15 mm

Infectados por VIH

Personas en riesgo pero con estado VIH desconocido

Contactos recientes de casos de tuberculosis

Personas con radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis antigua

Nacidos en países de alta prevalencia sin factores de riesgo

Poblaciones de bajos ingresos

Personas en riesgo seronegativas para VIH

Residentes de instituciones correccionales y casas de asistencia

Trabajadores de la salud

Trabajadores de laboratorios de micobacterias

Personas con condiciones médicas

como:

Diabetes mellitus

Silicosis

Corticoterapia

Gastrectomía

Malabsorción crónica

Insuficiencia renal crónica

Desórdenes hematológicos

Desnutrición

Tabla 1. Definición de la positividad de la prueba de la tuberculina según el American Thoracic Society

5.2.5.8 Falsos positivos y negativos

Las principales causas de falsos positivos es la reacción cruzada con antígenos de micobacterias no tuberculosas y la aplicación previa de BCG11. Las causas de falsos negativos son múltiples y se resumen en la tabla 2.

5.2.5.9 Vacunación con BCG y tuberculina

La interpretación de la prueba de la tuberculina como parte de estudios epidemiológicos puede afectarse por la utilización de la vacuna BCG. Por el contrario, en condiciones de evaluación clínica, frente a la sospecha de infección latente o enfermedad tuberculosa, el resultado de la prueba debe analizarse sin tener en cuenta el antecedente de vacunación BCG (Tabla 1). Los argumentos son : las tasas de conver-

sión tuberculínica después de vacunación están lejanas del 100% ; el tamaño de la reacción suele ser más pequeño que en las infecciones naturales; y, hay evidencia de que la memoria inmunológica se pierde tempranamente. De hecho, en presencia de contactos de enfermos bacilíferos o en situaciones clínico-radiológicas sugestivas de tuberculosis, toda reacción positiva, aún en vacunados con BCG, debe considerarse una infección natural.

5.2.5.10 Viraje o conversión tuberculínica

Es el aumento de 10 mm o más del tamaño de la reacción a la tuberculina en un período de 2 años o menos en menores de 35 años o de 15 mm o más en mayores de 35 años 15,16. Es indicativo de infección reciente por *M. tuberculosis*.

Tabla 2. Causas de falsos negativos de la tuberculina2

I. Factores asociados a la persona estudiada
A. Infecciones Virales: Sarampión, paperas, varicela, SIDA. Bacterianas: Fiebre tifoidea, brucelosis, tosferina.
B. Vacunación reciente con virus vivos Polio, sarampión, paperas.
C. Alteraciones metabólicas Insuficiencia renal crónica
D. Malnutrición Déficit protéico.
E. Enfermedades linfoides Linfoma, leucemia, sarcoidosis, SIDA.
F. Drogas Corticoesteroides, citotóxicas.
G. Edades extremas Recién nacidos, ancianos
H. Tuberculosis Infección reciente, enfermedad severa
I. Otras Dermatitis atópica, estrés, cirugía
II. Factores asociados con la tuberculina usada
A. Almacenamiento inadecuado
B. Dilución inadecuada
C. Desnaturalización química
D. Contaminación
E. Adsorción
III. Factores asociados con el método de administración
A. Inyección de poco antígeno
B. Permanencia prolongada dentro de la jeringa
C. Inyección profunda (subcutánea)
IV. Factores asociados con la lectura y el registro
A. Inexperiencia del lector
B. Sesgo consciente o inconsciente
C. Error de registro

American Thoracic Society

5.2.5.11 Efecto de refuerzo o "Booster"

Se refiere al efecto empuje que puede inducir una intradermorreacción tuberculínica en un sujeto que, por el paso del tiempo ha llegado a olvidar su memoria inmunológica de la infección. Se puede producir en dos situaciones, en los pacientes que han sido vacunados con BCG en el pasado, o en aquellos infectados por *M. tuberculosis* cuando pasan de edad de 60 a 65 años. En ambos casos la prueba de la tuberculina puede dar un falso negativo, pero servirá actuar de recuerdo de la memoria inmunológica perdida. Por ello, si a estos sujetos, que han tenido una primera prueba de la tuberculina negativa, se les realiza otra prueba una semana después, está puede resultar positiva por el efecto empuje producido por la primera intradermirreacción tuberculínica. Semejará entonces un viraje tuberculínico y una conversión reciente, cuando sólo esta poniendo de manifiesto el estado tuberculínico previo. Es por ello que en los sujetos en los que se sospeche que puede existir olvido

inmunológico (pacientes de más de 60 años y jóvenes vacunados en el pasado), se debería realizar una segunda prueba tuberculínica a la semana de realizar la primera. Por esto es importante, ante una tuberculina negativa, particularmente en viejos, aplicar una segunda prueba una semana después de la primera, o antes, para evaluar la realidad del valor inicial y establecer los verdaderos negativos.

5.2.5.12 Guías prácticas de interpretación

Dado que nuestro país se considera como región de alta prevalencia de tuberculosis y en él se emplea la vacunación masiva con BCG, se ofrece la siguiente guía práctica para interpretar la prueba de la tuberculina en la tabla 3.

Indicaciones de la prueba de tuberculina.

La tabla 4 resume los principales grupos en los cuales está indicado realizar una prueba de tuberculina.

Tabla 3. Guía práctica de interpretación de la tuberculina

- Toda persona no vacunada, con tuberculina igual o mayor a 10 mm, debe considerarse infectada por M. tuberculosis.
- Toda persona aún estando vacunada con BCG, que tenga tuberculina igual o mayor a 10 mm y sea contacto de un enfermo bacilífero, debe ser evaluada cuidadosamente por la probabilidad de infección reciente por M. tuberculosis.
- Todo niño, no vacunado con BCG, particularmente si es menor de 4 años, con tuberculina igual o mayor a 10 mm, debe considerarse como recientemente infectado y debe ser estudiado y seguido cuidadosamente.
- Todo viraje tuberculínico (definido como un incremento de 10 mms o más con respecto a lecturas previas), descartado el efecto de refuerzo (booster) debe ser considerado una infección reciente y estudiado.

Tabla 4. Indicaciones de la prueba de tuberculina

- Personas con sospecha de tuberculosis clínica (enfermedad activa)
- Contactos recientes de personas con tuberculosis clínica o sospecha de ella
- Personas con infección por VIH
- Personas con radiografía anormal compatible con secuela de tuberculosis
- Personas con condiciones de riesgo para desarrollo de tuberculosis
Silicosis, farmacodependencia, diabetes mellitus, corticoterapia, terapia inmunosupresora, enfermedad hematológica o reticuloendotelial, insuficiencia renal, pérdida de peso
- Grupos de riesgo
Residentes en zonas de alta prevalencia, trabajadores de la salud, trabajadores y residentes en cárceles, ancianatos, instituciones mentales, hogares de paso
- Estudios epidemiológicos (*)

(*) Modificado de las recomendaciones de la ATS

5.3 PREVENCIÓN

Dos estrategias se encuentran disponibles para prevenir que una persona que se infecta con el M. tuberculosis progrese a enfermedad: la vacunación con BCG y la quimioprevención (quimioprofilaxis).

5.3.1 Vacunación con BCG

El bacilo de Calmette Guérin (BCG) es una cepa atenuada de M. bovis disponible desde 1921 y utilizada ampliamente en el mundo como vacuna contra la tuberculosis.

Eficacia. Su eficacia ha sido constantemente controvertida ya que diversos estudios han mostrado eficacia variable desde 0 hasta 80% (*Nivel de evidencia II y III.1*). No obstante, recientes análisis de la información disponible establecen que la BCG ofrece protección cercana al 50%, especialmente en niños y adolescentes. La vacuna BCG no previene la infección natural por M. tuberculosis pero modifica su curso evitando básicamente la diseminación hematogena y linfática tempranas características de la primoinfección natural. De esta manera previene las formas graves de tuberculosis en niños y adultos jóvenes (*nivel de evidencia I*). En otras edades su eficacia es más cuestionable.

Dada la variabilidad de la eficacia, la modificación de la respuesta a la tuberculina y los efectos secundarios, los estudios de costo-efectividad no justifican el uso masivo de la BCG en países de baja prevalencia de tuberculosis. En estos países la BCG se indica en niños tuberculino negativos con riesgo de contacto con tuberculosis o con poblaciones de riesgo. Los infectados por VIH asintomáticos pueden ser vacunados.

En países de alta prevalencia de tuberculosis (riesgo de infección anual > 1%) esta justificada la vacunación masiva a los niños. Para obtener la mayor cobertura posible se recomienda vacunar a todos los recién nacidos. Al ingreso a la escuela (promedio 4 años) se puede vacunar a los tuberculino negativos sin historia de vacunación.

Administración. El mejor método es la administración por inyección intradérmica de 0.1 ml del preparado, en la región deltoidea. Se utiliza aguja 25 y la inyección se hace con la jeringa específica. Debe evitarse la administración subcutánea que se acompaña de más efectos secundarios locales y regionales.

Efectos secundarios. Entre el 1 y el 10% de los vacunados desarrollan alteraciones locales. La ulceración del sitio de aplicación mejora la mayoría de las veces de manera espontánea. La adenitis regional por BCG (mal llamada BCGeitis) ocurre con mayor frecuencia cuando la administración de la vacuna se hace subcutánea. En general mejora espontáneamente en algunas semanas. Excepcionalmente se requiere extirpación quirúrgica de ganglios fistulizados y tratamiento con isoniazida y rifampicina. La diseminación hematogena de la BCG (la verdadera BCGeitis) ocurre casi invariablemente en inmunosuprimidos y es extremadamente rara. Tiene alta mortalidad y requiere tratamiento antituberculoso completo.

Recomendación: Debe vacunarse masivamente a todos los menores de edad con BCG. Existe *Nivel de Evidencia I* proveniente de meta-análisis de nivel I que sustenta esta recomendación (*Recomendación grado A*) en países de alta prevalencia como Colombia. Sin embargo, la variabilidad regional en la eficacia observada en los diferentes estudios y el costo que puede tener esta actividad, hace aconsejable evaluar el impacto local de esta recomendación.

5.3.2 Quimioprevención (quimioprofilaxis)

En el caso de la tuberculosis, la quimioprevención se refiere a la protección mediante medicamentos del paso de infección a enfermedad tuberculosa. Mejor término podría ser tratamiento preventivo. La isoniazida administrada a personas infectadas reduce la ocurrencia de la enfermedad entre 54 y 88%. Sin embargo, su utilización no se ha extendido por el riesgo inherente a la isoniazida de inducir hepatitis 19 y por la dificultad de adherencia a

la terapia la cual debe tener una duración mínima de seis meses.

Indicaciones (candidatos). En países de baja prevalencia el análisis de costo-efectividad de utilizar quimioprevención favorece su uso en ciertos grupos de riesgo (Tabla 5); se ha establecido en tales países que el riesgo de hepatitis es sustancialmente mayor en las personas mayores de 35 años, por lo cual se definió este punto de corte para determinar los grupos candidatos a quimioprevención.

En países de alta prevalencia en los cuales la prioridad es el tratamiento de los casos de tuberculosis activa la quimioprevención masiva no está justificada. Sin embargo, los grupos de riesgo enunciados en la tabla 5 son válidos también para estos países.

Drogas y duración de la quimioprevención. Cuando se ha tomado la decisión de hacer quimioprevención ésta se puede realizar con isoniazida 300 mg diarios por 1 año. Los esquemas de 6 meses son menos efectivos pero son válidos para los grupos de menor riesgo o en aquellos con dificultad de seguimiento. También se puede utilizar rifampicina por períodos de 6 a 12 meses. Este esquema es recomendable en zonas donde se tenga conocimiento de que existe prevalencia alta de resistencia a la isoniazida. Otros esquemas han sido propuestos recientemente como la asociación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida empleados por 2 ó 4 meses. Salvo situaciones como el VIH/SIDA no se sugieren estos esquemas por su alto costo. Antes de administrar quimioprevención a una persona es requisito imprescindible descartar enfermedad activa.

Siguientes grupos con tuberculina positiva (Tabla 1) independientemente de la edad
Personas con sospecha o confirmación de infección por VIH
Contactos recientes de casos de tuberculosis clínica activa
Personas con viraje o conversión de la tuberculina
Personas con condiciones que aumentan el riesgo de enfermedad tuberculosa (Diabetes mellitus, silicosis, corticoterapia prolongada, terapia inmunosupresora, neoplasias hematológicas o reticuloendoteliales, insuficiencia renal crónica, abuso de drogas ilícitas)
Personas con radiografía del tórax sugestiva de secuelas de TBC sin evidencia de actividad
Siguientes grupos con tuberculina positiva (Tabla 1) menores de 35 años y sin otros factores de riesgo
Nacidos o inmigrantes de zonas de alta prevalencia
Grupos de bajo ingreso económico (negros,, hispanos, indígenas)
Residentes de instituciones como correccionales, cárceles, hogares de paso, etc
Niños con tuberculina negativa contactos recientes de casos de tuberculosis clínica activa

Tabla 5. Candidatos a recibir quimioprevención (modificado ATS)

RIESGOS DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

1. INFECCION POR EL VIH.
2. INGESTA DE ESTEROIDES U OTROS INMUNODEPRESORES.
3. CONVERTOR RECIENTE DEL PPD.
4. ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS Y RETICULOENDOTELIALES.
5. SILICOSIS.
6. DIABETES MELLITUS.

DIFICULTADES DEL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

1. INCAPACIDAD DE IDENTIFICAR LOS INFECTADOS EN RIESGO DE ENFERMARSE.
2. INCAPACIDAD DE IDENTIFICAR CON SEGURIDAD A LOS ENFERMOS.
3. INCAPACIDAD PARA INCLUIRLOS EN UN SISTEMA DE TRATAMIENTO UNA VEZ IDENTIFICADOS.
4. INCAPACIDAD PARA MANTENERLOS BAJO TRATAMIENTO UNA VEZ INCLUIDOS.

ETIOPATOGENIA

1. LA TUBERCULOSIS ES PRODUCIDA POR EL M. TUBERCULOSIS.
2. LA TUBERCULOSIS ES TRANSMITIDA POR PARTICULAS AEROLIZADAS QUE CONTIENEN EL M. TUBERCULOSIS.
3. ESAS PARTICULAS PUEDEN SER EXPULSADAS CUANDO UN ENFERMO TUBERCULOSO TOSE, ESTORNUDA, HABLA O CANTA.
4. LOS CONTACTOS CERCANOS DEL ENFERMO SE ENCUENTRAN EN ALTO RIESGO DE CONTRAER LA INFECCION TUBERCULOSA.

ETIOPATOGENIA

EXISTEN 4 POSIBILIDADES DESPUES DEL INGRESO DEL M. TUBERCULOSIS AL ORGANISMO:

1. LA DESTRUCCION TOTAL Y EFECTIVA DEL M. TUBERCULOSIS POR LA RESPUESTA INMUNE DEL HUESPED (2%).
2. LA MULTIPLICACION INCONTROLABLE CON TUBERCULOSIS PRIMARIA PROGRESIVA POR FALTA DE RESPUESTA INMUNE.
3. LA PERSISTENCIA DEL M. TUBERCULOSIS EN ESTADO LATENTE DE POR VIDA SIN CAUSAR ENFERMEDAD (90%).
4. LA ACTIVIDAD TARDIA DE ESOS BACILOS LATENTES CAUSANDO LA TUBERCULOSIS DE REACTIVACION.

RIESGO DE INFECCION TUBERCULOSA

1. GRADO DE CONTAGIOSIDAD DEL CASO FUENTE.
2. EL ESTRECHO Y PROLONGADO CONTACTO CON EL CASO FUENTE.

TOMADO DE: «TUBERCULOSIS»
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA
PROYECTO ISS-ASCOFAME 1998.

La siguiente es la categorización de los niveles de evidencia adoptada, sobre la efectividad de las intervenciones recomendadas.

Nivel I Evidencia obtenida de por lo menos un experimento clínico controlado, adecuadamente aleatorizado, o de un metaanálisis de alta calidad.

Nivel II Evidencia obtenida de por lo menos un experimento clínico controlado, adecuadamente aleatorizado, o de un metaanálisis de alta calidad, pero con probabilidad alta de resultados falsos positivos o falsos negativos.

Nivel III.1 Evidencia obtenida de experimentos controlados y no aleatorizados, pero bien diseñados en todos los otros aspectos.

Nivel III.2 Evidencia obtenida de estudios analíticos observacionales bien diseñados tipo cohorte concurrente o casos y controles, preferiblemente multicéntricos y/o de más de un grupo de investigación.

Nivel III.3 Evidencia obtenida de cohortes históricos (retrospectivas), múltiples series de tiempo, o series de casos tratados.

Nivel IV Opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica no cuantificada, o en informes de comités de expertos.

Estos niveles de evidencia dan origen a los siguientes grados de recomendación:

Recomendación grado A: Existe evidencia *satisfactoria* (por lo general nivel I) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración. En situaciones muy especiales, este grado se puede aceptar con evidencia derivada de niveles II o III cuando el evento es mortalidad, especialmente ante una enfermedad previamente fatal (hipertensión maligna), caso muy frecuente en medicina crítica.

Recomendación grado B: Existe evidencia *razonable* (por lo general nivel II, III.1 o III.2) que sustenta la recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

Recomendación grado C: Existe *poca o pobre* evidencia (por lo menos general nivel III.3 o IV) que sustenta recomendación para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

Recomendación grado D: existe evidencia *razonable* (por lo menos general nivel II, III.1 o III.2) que sustenta *excluir* o no llevar a cabo la intervención para la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

Recomendación grado E: Existe evidencia *satisfactoria* (por lo general nivel I) que sustenta *excluir* o no llevar a cabo la intervención por la condición/enfermedad/situación bajo consideración.

**ASCOFAME
FACULTADES
DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
UNIVERSIDAD PONTIFICIA
BOLIVARIANA
UNIVERSIDAD DE CALDAS
UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
UNIVERSIDAD DEL CAUCA
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE
SANTANDER
INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD -CES-
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
JAVERIANA
UNIVERSIDAD LIBRE -ATLANTICO-
UNIVERSIDAD LIBRE DE CALI
UNIVERSIDAD METROPOLITANA
-BARRANQUILLA-
UNIVERSIDAD DEL NORTE
-BARRANQUILLA-
UNIVERSIDAD MILITAR
NUEVA GRANADA
UNIVERSIDAD DEL QUINDIO
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
UNIVERSIDAD TECNOLOGICA
DE PEREIRA
UNIVERSIDAD DEL VALLE
UNIVERSIDAD NACIONAL
DE COLOMBIA**

**MIEMBROS EN CALIDAD
DE OBSERVACION**

**UNIVERSIDAD SAN MARTIN
CORPORACION UNIVERSITARIA
DE CIENCIAS APLICADAS Y
AMBIENTALES -UDCA-
UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE BUCARAMANGA**



MERCK SHARP & DOHME



piroxicam/Pfizer
Feldene[®]

ZITROMAX^{*}
azitromicina/Pfizer

DIFLUCAN[®]
fluconazol

CARDURAN[®]
doxazosina

NORVAS^{*}
amlodipino-Pfizer

 **Zoloft**^{*}
(sertralina-HCl/Pfizer)

UNASYN^{*}
TABLETAS & SUSPENSION / M/M
Sulfamida/Pfizer ampicilina - sulfamida/Pfizer

Contrama & Sorredo



SOMOS PARTE DE LA SOLUCION
Para mayor información consultar en la División Médica de Pfizer
Santafé de Bogotá Tel.: 7754200 A.A. 5641