

Área Enfermedades Infecciosas

Atención farmacoterapéutica al paciente con tuberculosis

Autor: Mónica Sanz Muñoz
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Son Llatzer - Palma de
Mallorca

Basada en el capítulo 121 de Dipiro JT et al. Pharmacotherapy:
A Pathophysiologic Approach, 8e

Abreviaturas

- BCG: bacillus Calmette-Guérin
- IGRA: interferon gamma release assay
- INF: interferon
- IL: interleucina
- ITBL: Infección tuberculosa latente. Paciente infectado, asintomático, portador.
- MAC: *Mycobacterium avium* complex
- MDR: multidrug resistance
- PPD: purified protein derivative
- TB: tuberculosis
- PT: prueba de tuberculina
- TDM: therapeutic drug monitoring
- TH: T-helper cell
- TNF: tumor necrosis factor
- XDR: extensively drug resistant
- H: Isoniazida
- R: Rifampicina
- Z: Pirazinamida
- E: Etambutol.
- S: Estreptomina
- Ha: habitante
- TAR; tratamiento antirretroviral
- LAM: lipoarabinomanano
- TDF/FTC: tenofovir, emtricitavina
- ABC/3TC; abacaviy, lamibucina
- NVP : nevirapina
- RAL: raltegravir
- EFV: efavirenz

Índice

- Introducción
- Epidemiología
- Etiología
- Fisiopatología
 - Respuesta inmune
 - Primoinfección
 - Reactivación
 - Pulmonar
 - Extrapulmonar
- Presentación Clínica
- Diagnóstico:
 - Infección
 - Enfermedad Tuberculosa
- Tratamiento
 - ITBL
 - Enfermedad tuberculosa
- Efectos adversos de la medicación
- Fármacos de primera línea
- Fármacos de segunda línea
- Nuevos fármacos
- Vacuna BCG
- Control
- Bibliografía

Introducción

- Enfermedad infecciosa de declaración obligatoria de evolución crónica caracterizada por la formación de granulomas.
- Se dispone de tratamiento efectivo y económico pero es la 2ª causa mundial de mortalidad por un agente infeccioso (tras el sida).
- Se estima que 1/3 de la población mundial está infectada por *M. Tuberculosis*. En los países de renta baja casi toda la población está infectada y el 80% de ellos son <50 años. En los de renta alta, la prevalencia es menos del 20% y la mayoría son mayores de 50 años.
- Es la causa principal de muerte de las personas infectadas por el VIH (25% defunciones).
- La TB multirresistente se ha encontrado en casi todos los países estudiados.
- La OMS: Objetivo de Desarrollo del Milenio, detener la propagación de esta enfermedad de aquí al año 2015. Está disminuyendo el número anual estimado de personas que enferman de TB y la tasa de mortalidad por TB disminuyó un 41% entre 1990 y 2011.
- En el conjunto de los 53 países de la Región Europea de la OMS, la TB es un problema importante de salud pública, con un incremento de la incidencia de Oeste a Este.

Epidemiología

Globalmente en 2011

8.7 millones de casos nuevos en el mundo de TB activa (13% coinfectados VIH).
1.4 millones de muertes (430000 coinfectados VIH)
Se estima 310000 casos (de los notificados en 2011) de MDR-TB (>60% en China, India, Federación Rusa, Pakistan y Sudáfrica).
La mayor tasa per cápita, Africa subsahariana. En valores absolutos, China e India.
En USA y Europa occidental la mayoría de casos en inmigrantes recientes de países endémicos.
84 países han notificado casos de XDR

Región europea de la OMS

La región europea de la OMS aporta un 4,7% de los casos de nuevo diagnóstico y las recidivas.
Se notificaron 309 648 episodios nuevos de TB (34,0 por 100 000 ha).
Se estima que más de 60 000 muertes se debieron a la TB (16,7 casos por 100 000ha).
Las notificaciones de TB han ido disminuyendo desde 2005, lo que indica una incidencia menor de la TB. Pero la MDR se está convirtiendo en un problema (prevalencia del 13,7% en 2010).
En la parte central y oriental de Europa se encuentran los 18 Países de Alta Prioridad con índices de notificación 8 veces más elevados (68,5 por 100 000 ha) que en el resto de la región (8,4 por 100 000ha) y dos veces más elevado que la media regional (34,0 por 100 000ha)
Niños, de 2006-2010, las tendencias disminuyó en un 10% de 7,0 a 6,3 casos por 100 000 ha.
El 85.6% de los coinfectados TB-VIH pertenecían a la parte oriental y el porcentaje de VIH aumentó del 3,4% en 2008 al 5,5% en 2010, ascendiendo a unos 16.000.

España 2011

Se notificaron 6.746 casos, la tasa de incidencia fue de 14,63 casos por 100.000 ha,(6,8% < a 2010.).
Es uno de los países de Europa occidental con mayor número de casos
Niños<15 años: 8% de los casos (7,8 casos por 100.000 ha), tendencia estable.
Los < 5 años presentan una incidencia el doble que el resto de población pediátrica

Etiología



- **M. tuberculosis**: bacilo alargado *con una cubierta externa cérea*.
 - Longitud: 1-4µm, tamaño que permite *alcanzar* la superficie alveolar.
 - La envoltura celular está compuesta por 3 macromoléculas unidas covalentemente entre sí (peptidoglicano, arabinogalactano y ácidos micólicos) y lipoarabinomanano (LAM), un polisacárido unido a la membrana plasmática.
 - Es la *micobacteria patógena más frecuente en humanos*.
 - *M. kansasii*, *M fortuitum* y MAC causan infecciones en pacientes con otras patologías(VIH).
- **Transmisión:**
 - *Vía aérea, de persona a persona, mediante las gotas de flugge.(1-3 organismos/gota)*
 - *Otras vías menos frecuentes son la ingestión y la inoculación.*
- **Factores de riesgo:**
 - De ITBL: Contacto intenso y prolongado con paciente bacilífero.
 - Capacidad contagiante: nº bacilos en esputo, intensidad y frecuencia de tos, cavitación.
 - Grado de intimidad y duración de la exposición. (familia, trabajo, prisiones, residencias...)
 - Enfermedad Tuberculosa: Una vez infectado el riesgo de desarrollar enfermedad activa es del 10%. El 50% de estos casos serán en los 2 primeros años tras la exposición. Grupos de riesgo:
 - Individuos infectados recientemente:
 - Contactos íntimos de pacientes tuberculosos contagiosos,
 - Conversores de PT en los 2 años previos.
 - Inmigrantes recientes (< 5años) de países con altas tasas de TB.
 - Menores de 2 años .
 - Inmunodeprimidos: insuficiencia renal, cáncer, tratamiento inmunosupresor(4-16 veces más riesgo) , VIH (100 veces más riesgo).

Fisiopatología

Respuesta Inmune

El control de la infección por *M. tuberculosis* depende principalmente de la inmunidad celular.

Los linfocitos T:

- Activan macrófagos que fagocitan y matan micobacterias por fusión con lisosomas al fagosoma.
- Destruyen macrófagos inmaduros que han fagocitado micobacterias pero que no puede matarlas.

Los linfocitos T CD4+

- Las primeras células T implicadas (mayor tasa de activación de la enfermedad en pacientes VIH).
- Las citocinas más importantes: TNF- α y INF- γ . (mayor tasa de activación en tratados con inhibidores de TNF- α).

Mecanismos de *M. tuberculosis* para eludir la respuesta inmune del huésped:

- Inhibir la fusión de lisosomas al fagosomas escapando al citoplasma multiplicándose allí.
- El lipoarabinomano, induce citocinas inmunosupresoras (bloquea la activación de los macrófagos) y secuestra O₂ evitando el ataque de aniones derivados de éste (superóxido...)

Contacto Huesped – *M. tuberculosis*. Tras la exposición y depósito en los pulmones, puede ocurrir:

- Aclaramiento inmediato del organismo: En la superficie alveolar los bacilos son ingeridos por los macrófagos pulmonares y pueden conseguir inhibirlos o matarlos.
- Infección latente. Paciente infectado pero sin enfermedad activa, Asintomático.
 - ITBL indefinidamente
 - Activación inmediata de la infección: enfermedad primaria
 - Reactivación: Paso de infección latente a activa tiempo después de la exposición.

Fisiopatología: Primoinfección

- No se ha eliminado localmente la infección
- Primera etapa:
 - Los macrófagos locales fagocitan a *M.tuberculosis*, cuando se rompen se liberan bacilos que son captados por nuevos macrófagos y así sucesivamente.
 - Los macrófagos infectados producen citocinas que atraen otras células fagocíticas (monocitos, macrófagos alveolares, neutrófilos) formando un nódulo granulomatoso (tubérculo).
 - Si no se controla, los macrófagos infectados acceden a los ganglios linfáticos regionales (linfadenopatía), donde pueden quedarse retenidos o diseminarse por el torrente sanguíneo (puede haber bacteremia y diseminación).
 - El área más frecuente es la zona apical posterior de los pulmones. Esto puede ser tanto por la elevada oxigenación como por la menor presencia del sistema inmune de esa zona.
 - Fase de crecimiento logarítmico hasta que se coordina la respuesta inmune celular.
- Segunda etapa, a partir de unas 3 semanas la respuesta inmune ya está más coordinada.
 - los linfocitos T presentan antígenos de *M.tuberculosis*, liberan citocinas, inducen apoptosis de macrófagos inmaduros y estimulan los macrófagos, que rodean al foco infeccioso formando granulomas caseosos que contienen a las micobacterias evitando su extensión.
 - La replicación bacteriana disminuye y la infección está más o menos controlada.
 - En función de la respuesta inflamatoria puede haber necrosis y calcificación en el lugar de infección y en los ganglios linfáticos.
 - 1-3 meses el número de linfocitos T activados son adecuados y positiviza PT .

Aproximadamente 5% de pacientes (normalmente niños, ancianos e inmunocomprometidos) presentan enfermedades progresiva primaria antes de la conversión del test de tuberculina. Se presenta como neumonía progresiva, normalmente en lóbulos inferiores. Se puede diseminar a meningitis y otras formas graves de TB.

Fisiopatología: Reactivación

-En el 85% de los casos la reactivación se produce en las área apical de los pulmones.

-Factores inmunosupresores asociados a reactivación:

- Infección VIH y SIDA
- Enfermedad renal fase terminal
- Diabetes mellitus
- Linfoma maligno
- Corticoterapia
- Inhibidores de TNF- α y su receptor
- Disminución de la inmunidad celular asociada a la edad

Reactivación.

Las micobacterias salen de los granulomas y comienzan a multiplicarse extracelularmente (causa desconocida, disminución inmunidad celular, pérdida de clones específicos de linfocitos T, o anticuerpos).

La respuesta inflamatoria contribuye a la gravedad del daño, produce granulomas caseosos que se pueden licuar y diseminarse localmente formando una cavidad en los pulmones.

La apoptosis de macrófagos inmaduros, muerte de micobacterias, macrófagos y neutrófilos libera citocinas y lisozimas en el foco infeccioso que daña a los alvéolos causando necrosis y colapso estructural. La cicatrización parcial produce fibrosis, pero son lesiones inestables que pueden seguir expandiéndose.

Si este material necrótico es tosido se disemina en las gotas de flugge. Pueden haber 10^8 bacterias/ml en el fluido de la cavidad.

Si no se trata la TB pulmonar continua destruyendo los pulmones, produciendo hipoxia, acidosis respiratoria y puede que la muerte.

Fisiopatología

- TB Extrapulmonar

Los granulomas extrapulmonares también pueden licuarse causando enfermedad. Son raras las formas extrapulmonares sin concurrencia de las pulmonares a no ser pacientes VIH. En inmunodeprimidos el diagnóstico es difícil.

Las formas más frecuentes: linfático, pleural, ósea, articulación y meníngea.

La mortalidad es muy alta si no se trata.

- TB miliar. TB diseminada por el inóculo masivo de organismos en el torrente sanguíneo. Es una emergencia médica.

- Influencia de VIH en Infección y patogénesis.

- Mayor factor de riesgo de infección activa.

- Coinfectados empeoran su estado más rápidamente a no ser que inicien tratamiento antituberculoso (la replicación del VIH se acelera al diseminarse la micobacteria)

- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Algunos pacientes pueden paradójicamente empeorar su tuberculosis, fiebre, aumento de los infiltrados pulmonares o del exudado pleural y aumento de los ganglios cervicales, torácicos o abdominales

- A los pacientes VIH se debe descartar infección tuberculosa al diagnóstico.

Presentación clínica

Signos y síntomas:

- Inespecíficos, inicio gradual y de semanas de evolución.
- Pérdida de peso, fatiga, tos productiva, fiebre, sudoración nocturna.
- Hemoptisis (ya hay lesiones cavitarias en los pulmones).

Examen físico:

- Inespecífico pero sugestivo de enfermedad pulmonar.
- Ruidos estertores localizados o asimetrías en los ruidos respiratorios
- Hay que descartar la enfermedad en todos los pacientes con síntomas respiratorios y/o síntomas generales de más de 2–3 semanas de duración o en todo paciente con hemoptisis.

Pruebas de laboratorio.

- Leucocitosis moderada con predominio de linfocitosis.

Radiografía de Tórax.

- Infiltrados nodulares en áreas apicales de los lóbulos superiores o el segmento superior de los lóbulos inferiores.
- Cavitación.

Coinfectados TB-VIH:

- ↓ CD4, menos probabilidad de: PT positivos, lesiones cavitarias o fiebre.
- Pocos hallazgos radiográficos
- Más incidencia de TB extrapulmonares.
- Más riesgo de enfermedad progresiva primaria.

Presentación Clínica

Ancianos: Sintomatología respiratoria inespecífica.

- Menos frecuente: PT positiva, fiebre, sudores nocturnos, producción de esputo o hemoptisis.
- Puede haber pérdida de peso.
- Síntomas más frecuentes: alteración del estatus mental
- Mortalidad 6 veces superior.

Niños

- Se presenta como un neumonía típica. TB primaria progresiva.
- La enfermedad clínica antes de positivizar la PT.
- Afecta a lóbulos medios e inferiores.
- Frecuente diseminación a ganglios linfáticos, tracto genitourinario, médula ósea y meninges.
- Enfermedad cavitaria infrecuente, menor número de micobacterias y menor grado de contagio.
- Requiere tratamiento rápidamente: riesgo de rápida progresión fatal.

Extrapulmonar:

- Disminución progresiva de la función orgánica. Febrícula y síntomas constitucionales.
- TB genitourinaria: piuria y hematuria estéril
- Linfadenitis: ganglios cervicales y supraclaviculares. Pueden aparecer como una masa en el cuello con drenaje espontáneo.
- Artritis tuberculosa y osteoartritis: más frecuente en ancianos.
- TB espinal se llama enfermedad de Pott
- Meningitis tuberculosa: comportamiento anormal, dolor de cabeza, convulsiones.
- Otros: peritoneo, pericardio, laringe y glándula adrenal.

Diagnóstico Infección

Prueba de Tuberculina (PT).

Es la prueba estándar. Se utiliza el antígeno PPD.(no específico de M. tuberculosis).

Técnica de Mantoux intradermoreacción y lectura a las 48-72h de la induración (no eritema).

Consideraciones:

- No diferencia entre infección y enfermedad
- No suele positivizarse hasta los 6 meses de vida.
- Se considera positiva cuando es $\geq 5\text{mm}$ en los contactos de personas con TB, en personas con lesiones residuales de TB en la radiografía de tórax y en personas con inmunodepresión y riesgo de desarrollar TB (principalmente infección VIH)
- Falsos negativos (>20%):

Causas: infecciones, vacunación reciente con virus vivos, Insuficiencia renal crónica, desnutrición, grave, inmunodepresión, < 6 meses y ancianos, técnica incorrecta, mal estado de la tuberculina, período ventana.

- Falsos positivos frecuentes en pacientes de bajo riesgo, vacunados recientemente con BCG.
- Efecto booster: PT negativa pero se positiviza si se repite a la semana. Es debido a una cierta respuesta inmune frente a M. tuberculosis que se activa tras la inoculación de PPD.
 - Causas: Persona con historia de TB, otras micobacterias o vacunación con BCG.
 - En personal sometido a PT periódicamente (sanitario) puede inducir diagnósticos erróneos.
 - En mayores de 55 años y personal sanitario se repite la PT a la semana para comprobar si hay efecto booster.

Diagnóstico Infección

TABLE 121-1 Criteria for Tuberculin Positivity by Risk Group

Reaction 5 mm of Induration	Reaction ≥10 mm of Induration	Reaction ≥15 mm of Induration
<p>Human immunodeficiency virus (HIV)-positive persons</p> <p>Recent contacts of tuberculosis (TB) case patients</p> <p>Fibrotic changes on chest radiograph consistent with prior TB</p> <p>Patients with organ transplants and other immunosuppressed patients (receiving the equivalent of ≥15 mg/day of prednisone for 1 month or more)^b</p>	<p>Recent immigrants (i.e., within the last 5 years) from high-prevalence countries</p> <p>Injection-drug users</p> <p>Residents and employees^a of the following high-risk congregate settings: prisons and jails; nursing homes and other long-term care facilities for the elderly; hospitals and other healthcare facilities; residential facilities for patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); homeless shelters</p> <p>Mycobacteriology laboratory personnel</p> <p>Persons with the following clinical conditions that place them at high risk: silicosis; diabetes mellitus; chronic renal failure; some hematologic disorders (e.g., leukemias and lymphomas); other specific malignancies (e.g., carcinoma of the head or neck and lung); weight loss of ≥10% of ideal body weight; gastrectomy; jejunioileal bypass</p> <p>Children younger than 4 years of age or infants, children, and adolescents exposed to adults at high risk</p>	<p>Persons with no risk factors for TB</p>

^aFor persons who are otherwise at low risk and who are tested at the start of employment, a reaction of ≥15 mm induration is considered positive.

^bRisk of TB for patients treated with corticosteroids increases with higher dose and longer duration.

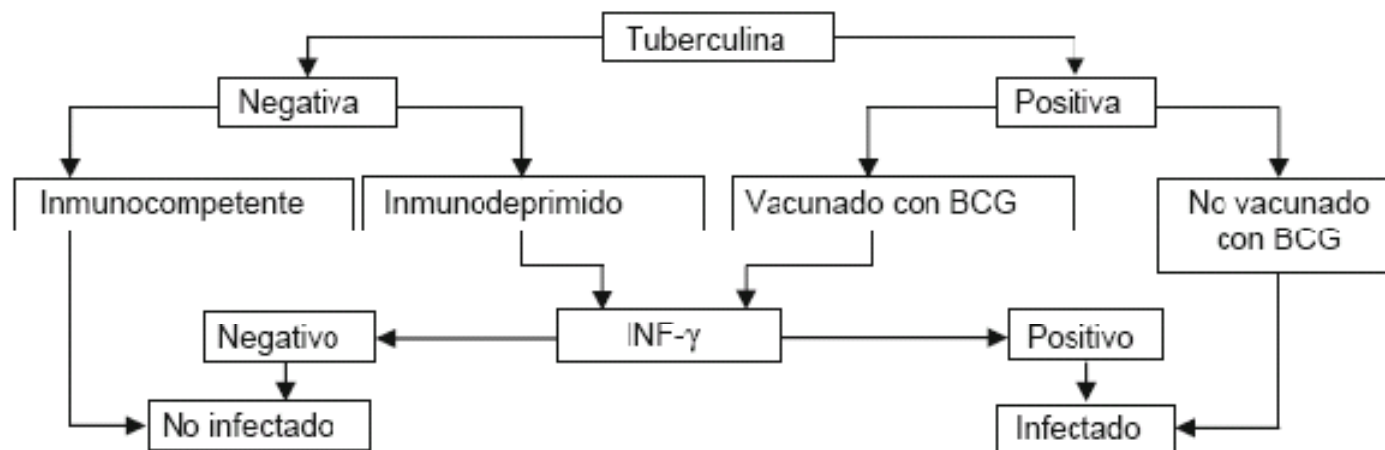
Adapted from Centers for Disease Control and Prevention. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1995;44(RR-11):19-34.

Diagnóstico Infección

PRUEBA DE LIBERACIÓN DE INF γ (IGRA) en sangre en respuesta a antígenos TB.

- Prueba rápida(<24h).
- Tests: El QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G) (ELISA) T-SPOT.TB (ELISPOT).
- Diagnostican tanto TB latente como activa pero no las diferencian.
- No tiene efecto booster.
- Discriminan infectados por M. tuberculosis de los vacunados o infectados por otras muchas micobacterias.
- Incorporan controles para detectar anergia, y con ello falsos negativos.
- Mayor coste de PT.

Un algoritmo de propuesto para utilización conjunta de la PT y las IGRA para el diagnóstico de la infección TB



Diagnóstico Enfermedad Tuberculosa

1-.Radiología y técnica de imagen: Radiología simple de tórax para sospecha de TB pulmonar y TC, RM muy útiles en las TB extrapulmonar.

2-. Aislamiento M. tuberculosis

- TB pulmonar: 3 muestras seriadas, de días distintos, de secreciones respiratorias de buena calidad. Mejor esputo matutino. Si no puede expectorar, inducción de esputo con salino hipertónico, broncoscopia o aspiración de fluido gástrico con una SNG.
- TB extrapulmonar. fluido de drenaje, biopsia del lugar de infección, hemocultivos (a veces positivos sobretudo pacientes VIH)

Microscopio: Técnica rápida y sencilla. Tinciones ácido alcohol resistente (Ziehl-Neelsen, Auramina).

Límite de detección 8000-10000 organismos/ml.

Una baciloscopia negativa no descarta enfermedad y una positiva identifica a los pacientes más contagiosos. Prueba esencial para evaluar la eficacia del tratamiento.

Cultivo: Prueba de referencia. Detecta 10-100 micobacterias/ml, identifica especie y antibiograma. Crecimiento lento, 2-6 semanas en medios sólidos. Con los medios líquidos automatizados detectan producción de CO₂ y se acorta el periodo de incubación en 9-14 días. Curación microbiológica = Negativización del cultivo.

Antibiograma: Los medios líquidos se testan diferentes concentraciones pudiendose calcular la CMI (cuantitativo).

Se debe realizar en los fármacos de primera línea a todos los aislamientos de muestras iniciales Si resistencia (sobretudo H y/o R) antibiograma también de segunda línea en un centro de referencia.

3-. Técnicas de amplificación genética(PCR): técnica coadyuvante en muestras con pocos bacilos..

Tratamiento: Objetivos

Objetivos

1. Detección. Identificación rápida de nuevos casos, caso índice y estudio de contactos.
2. Inicio del tratamiento antituberculoso específico.
3. Rápida resolución de signos y síntomas de la enfermedad
4. Alcanzar estado no bacilífero del paciente, retirando el aislamiento.
5. Adherencia al tratamiento
6. Curación rápida del paciente (mínimo 6 meses).
7. Aislamiento del paciente y toma de muestras para frotis y cultivo.

Consideraciones generales

- Se requiere seguimiento farmacoterapéutico evaluando, eficacia, seguridad y adherencia.
- La carga bacilar en asintomáticos es 10^3 versus 10^{11} en una TB pulmonar cavitada.
- Las resistencias aparecen a la proporción de 1 organismo cada 10^6 - 10^8 .
- Se puede tratar la ITBL en monoterapia con H con un riesgo de resistencia bajo.
- La TB activa se ha de tratar con politerapia. Las tasas de resistencias son aditivas. (1 de cada 10^{13} generan resistencia al asociar H y R).

Poblaciones de micobacterias en el organismo y actividad e los fármacos:

- División rápida, extracelular, en las cavidades, (10^7 a 10^9). Mejor fármaco H>R>S
- Semilaciente: dentro de los granulomas caseados (10^5 to 10^7) P>R-H
- Intracelular dentro de los macrófagos (10^4 to 10^6) R-H- quinolonas.

Tratamiento: ITBI

- Se iniciará una vez descartada la enfermedad
- El tratamiento de la ITBL disminuye el riesgo de activación de la infección de un 10 a un 1% y el riesgo de diseminación del bacilo que ello conlleva.
- Indicaciones de cribado de infección tuberculosa
 - Infección reciente (contactos infectados y personas con conversión de la PT)
 - Infección VIH
 - Lesiones residuales en radiografía de tórax y sin tratamiento previo.
 - Pacientes que van a iniciar tratamiento con anti-TNF α o candidatos a trasplante.
- Quimioprofilaxis primaria, tratamiento de personas no infectadas (PT negativa).
 - Si son contactos íntimos y frecuentes, repetir PT a las 8-12 semanas y tratar si es positiva
 - Niños, VIH e inmunodeprimidos, tratar.
- Tratamiento
 - Estándar: Isoniazida 300mg (5-10mg/kg) 6-9 meses. Niños, VIH, personas con lesiones radiológicas, 9 meses.
 - Alternativa: Rifampicina 600mg (10mg/kg) 4 meses (resistencia o intolerancia a H)
 - TOD: Isoniacida (15mg/kg máximo 900mg) 2 veces por semana 6-9 meses.
 - En contacto MRD-TB, no hay pauta establecida
 - Monitorizar efectos adversos y posible progresión a enfermedad activa

Tratamiento: Enfermedad activa (1)

- La pauta estandar es: 2HREZ+4HR
- Se mantiene esquema estándar en embarazo, lactancia, niños, hepatopatía e insuficiencia renal crónicas no severas.
- Tratamiento con formulaciones combinadas, administradas en dosis única.
- Se debe realizar antibiograma del aislamiento inicial, y si no se dispone se debe guiar tratamiento por el caso índice o datos de la región.
- La toxicidad hepática es uno de los efectos adversos más importantes del tratamiento estándar, ya que éste incluye 3 fármacos hepatotóxicos (H,R,Z).
- Antes de instaurar el tratamiento se debe realizar una historia farmacoterapeutica completa de los fármacos que recibe el paciente y evaluar sus interacciones.
- En las terapias intermitentes, realizar tratamiento directamente observado.

Tratamientos iniciales de la tuberculosis

Situación	Pauta
Pulmonar y extrapulmonar	2HRZE/4HR ^{**}
Tratamientos iniciales alternativos	2HRZS/4HR 2HRE/7HR
Situaciones especiales (gota, hepatopatía crónica grave)	2HRE/7HR
Meningitis, tuberculomas	2HRZE/10HR
Silicosis, espondilitis TB con afección neurológica	2HRZE/7HR

E: etambutol; H: isoniacida; R: rifampicina; S: estreptomycin; TB: tuberculosis; Z: piracinamida.

* Cuando el antibiograma demuestra sensibilidad a todos los fármacos se podría retirar E.

** Si no es posible utilizar E, puede sustituirse por S (2HRZS/4HR).

Pautas alternativas (1)

- Indicaciones: Intolerancia o resistencia
- Criterios generales:
 - El régimen debe constar de al menos 3–4 fármacos eficaces.
 - Previamente debe disponerse de un antibiograma frente los fármacos de primera línea y los administrados al paciente en tratamientos previos.
 - Son pocos los fármacos de segunda línea y menos eficaces, lo que puede crear problemas a los pacientes con intolerancia grave o resistencia a más de un fármaco, sobre todo si son la H y R.
- Sustituciones:
 - H: Sustituir por E y prolongar tratamiento 12 meses (2ª fase 10RE)
 - R: Sustituir por E y prolongar tratamiento 18 meses (2ª fase 16RE)
 - Z: Duración 9 meses. 2HRE+7HR
 - MDR-TB, individualizado, guiado por antibiograma e historial farmacoterapéutico.
 - Agente inyectable 6 primeros meses
 - Fluoroquinolona todo el tratamiento.
 - Si es sensible a E, mantenerlo todo el tratamiento
 - Debe tener al menos 4 fármacos eficaces
 - Duración: 18 meses de cultivos consecutivamente negativos
 - Si el caso índice es conocido, el mismo tratamiento que éste.
 - XDR-TB, Resistentes a R,H, quinolona y a fármaco inyectable de segunda línea (amikacina, capreomicina o kanamicina).
- Sospecha MDR: Retratados, áreas de elevada prevalencia, sin hogar, institucionalizados, ADVP o HIV, esputo positivos tras 1-2 meses de tratamiento, fracaso terapéutico o recaída, expuestos a casos de MDR-TB

Tratamiento: situaciones especiales

- **Coinfectados VIH-TB**
- En pacientes coinfectados VIH-TB se debe iniciar el TAR durante el tratamiento de la TB ya que reduce el riesgo de muerte.
 - TB pulmonar no tratada previamente, pauta estandar.
 - Régimen preferente de TAR TDF/FTC o de ABC/3TC + EFV (dosis habituales)
 - Régimen alternativo. :
 - 1º) TDF/FTC o ABC/3TC + NVP (a dosis habituales)
 - 2º) TDF/FTC o ABC/3TC + RAL a dosis de 800 mg/12 h
 - Si hay que utilizar IPs, cambiar a rifabutina ajustando dosis.
- Inicio de tratamiento antirretroviral en paciente con tratamiento tuberculostático. Si
 - CD4 < 50 células/ μ L iniciar el TAR a las dos semanas del tratamiento de la TB y una vez comprobada la buena tolerancia al tratamiento antituberculoso.
 - Si CD4 > 50 células/ μ L una vez finalizada la fase intensiva del tratamiento de TB, reduciendo el riesgo de efectos adversos y de SIRI sin comprometer la supervivencia
- Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. No debe discontinuarse el tratamiento, en casos leves se trata con AINES y en los graves se puede mejorar con corticoides.
- **TB extrapulmonares**. Prolongar tratamiento en meningitis (12 meses) y espondilitis tuberculosa con afectación neurológica, silicosis (9 meses)
- Si el paciente continua siendo bacilífero a los dos meses o tiene cavernas en la radiografía (9 meses)

Tratamiento: situaciones especiales

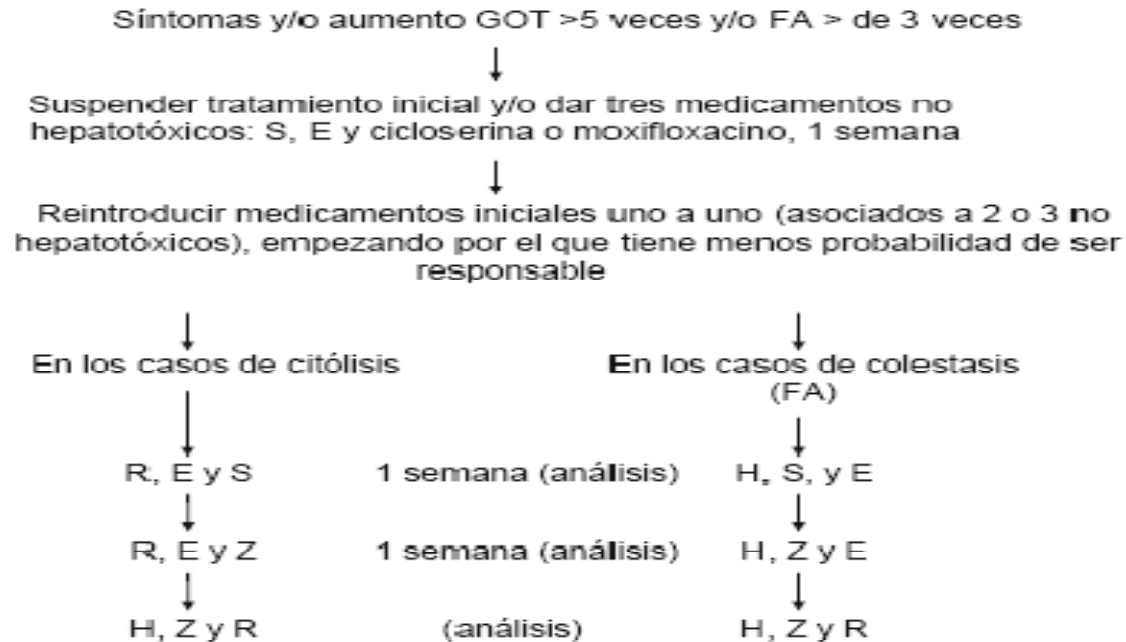
- Hepatopatía crónica.
 - hepatopatía avanzada: retirar 1 fármacos hepatotóxicos (mejor Z).
 - hepatopatía crónica terminal o hepatitis aguda, tratamiento sin hepatóxico, incluyendo quinolona, un inyectable (AMG o capreomicina) y E o cicloserina.
 - Fármacos de aclaramiento hepático: H-R-Z –PAS
 - Sin el régimen estándar los tratamientos son muy largos, por tanto, se debe intentar cambiar regímenes con H y R en cuanto sea posible.
- Insuficiencia renal crónica.
 - No requiere, en general, ajuste H y R.
 - Z y E, así como muchos de segunda línea se debe ajustar a función renal
 - Si Cl Cr < 30ml/min o en hemodiálisis, tratamiento 3 veces por semana (tras diálisis).
- Dificultad de administración oral. Presentaciones parenterales de S, H,R y E a dosis equivalentes. Considerar SNG o gastrostomía.
- Corticoides. Primeras semanas de las formas meníngeas y pericarditis.
- Piridoxina. Prevención de neuropatía periférica por H. 10-50mg/d (alcohólicos, VIH desnutridos, embarazadas, diabéticos, insuficiencia renal).
- Anticonceptivos orales, cambio de método anticonceptivo.

Efectos adversos de la medicación.

- Cambio de tratamiento por iatrogenia:
 - Mantener la menos 3 fármacos activos en la fase inicial y 2 en la continuación.
 - Cuando se reintroduce la R, debe hacerse progresivamente en 4 días, 150, 300, 450 y 600mg, para evitar hemólisis e insuficiencia renal aguda.
- Intolerancia digestiva inicial (más frecuente). Estas medidas deben ser lo más breves posible, e introducir progresivamente la toma habitual. Manejo.
 - Repartir la medicación en varias tomas
 - Metoclopramida u omeprazol alejado de los antiTB y durante poco tiempo.
 - Si grave: tratamiento parenteral, H-R-E-S
- Hepática. Colestasis (R), citolisis (Z/H). Factores de riesgo de aparición y de gravedad. Alcoholismo, drogadicción, hepatopatías, otros fármacos hepatotóxicos, edad.
- Reacciones cutáneas.
 - Leves; acné, exantema, urticaria. Cura tópica o antihistamínicos.
 - Hipersensibilidad generalizada. Retirada y cambio de fármacos,. Corticoides
- Fiebre por fármacos. Sustituir el fármaco causante
- Polineuritis por H
- R: plaquetopenia, hemólisis e insuficiencia renal aguda.
- Z: artralgias o fotosensibilidad
- E: neuritis óptica

Efectos adversos de la medicación.

Algoritmo de manejo de hepatotoxicidad



E: etambutol; FA: fosfatasa alcalina; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; H: isoniácida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

a) Si en alguno de los escalones reaparece la clínica y/o elevación enzimática, sustituir definitivamente el medicamento recién instaurado por S o E.

b) La rifampicina se reintroducirá siempre a dosis progresivas: 150, 300, 450 y 600 mg al día (en 4 días) para evitar reacciones inmunológicas graves: hemólisis, plaquetopenia, insuficiencia renal.

c) En pacientes con sida utilizar moxifloxacino en lugar de cicloserina cuando se utilice la tríada no hepatotóxica.

d) Si la hepatotoxicidad aparece en la segunda fase del tratamiento dar como pauta no hepatotóxica E y moxifloxacino.

Figura 2. Algoritmo de manejo de la hepatotoxicidad.

Fármacos de Primera línea

Dosificación orientativa de los fármacos de primera línea

Fármaco	Diaria (según peso)		
	< 40 kg	40-90 kg	> 90 kg
Isoniacida (H)	5-7 mg/kg	300 mg	450 mg
Rifampicina (R)	10 mg/kg	600 mg (máximo 600 mg)	600 mg
Piracinamida (Z)		25-30 mg/kg (máximo 2.500 mg)	
Etambutol (E)		25 mg/kg* (máximo 2.000 mg)	
Estreptomycin (S)	15 mg/kg	750 mg**	

1. Isoniacida

Actividad. Muy específica frente micobacterias. Muchas micobacterias no tuberculosas son resistentes (*M. Avium*).

Resistencias: *Mutaciones en los genes katG or inhA*.

Administración: vía oral (estómago vacío) , im, iv

Metabolismo: *Principalmente por la N-Acetyltransferase 2(NAC2)*. En acetiladores lentos, aumenta la vida media y el riesgo de neurotoxicidad.

Reacciones adversas:

Hepáticas: ↑ transaminasas (12%-15%), hepatotoxicidad (1%). Factores de riesgo de hepatotoxicidad: edad, enfermedad hepática, alcoholismo, embarazo y postparto.

Neurotoxicidad. Neuropatía periférica, (en sobredosis convulsiones y coma), pacientes con déficit de piridoxina tienen más riesgo

Interacciones: Inhibe el metabolismo de fenitoína, carbamacepina, primidona y warfarina.

Fármacos de Primera línea

- **Rifampicina**

Actividad: bactericida frente a *M. tuberculosis* y otras (*M. Bovis* y *M. Kansasii*) . Frente a otras no tuberculosas sensibilidad variable. También es activa frente a otras bacterias.

Mecanismo de resistencia: alteración del lugar diana de la RNA polymerase (cambios en el gen *rpoB*), es un factor de mal pronóstico (asociada frecuentemente a resistencia a H)

Administración: vía oral (estómago vacío) o iv en 30 minutos.

Metabolismos: se metaboliza a 25-desacetylirifampin, con algo de actividad. Se elimina por bilis.

Reacciones adversas:

- Elevación de transaminasas 10% to 15% de los pacientes.
- Hepatotoxicidad <1%
- Rash, fiebre, alteraciones gastrointestinales.
- Reacciones alérgicas, más frecuentes en tratamiento intermitente (900mg/día), se presenta como síndrome gripal y a veces, hipotensión y shock.
- Anemia hemolítica y fallo renal. Suspensión del tratamiento.

Interacciones: Potente inductor enzimático, especialmete Cit P450 3A4.

- Se debe comprobar todas las interacciones antes de iniciar tratamiento.
- Produce coloración naranja en orina y otros fluidos corporales, puede colorear permanentemente las lentes de contacto.

Interacciones clínicamente relevantes de rifampicina

TABLE 121-7 Clinically Significant Drug–Drug Interactions Involving the Rifamycins		
Drug Class	Drugs Whose Concentrations Are Substantially Decreased by Rifamycins (References)	Comments
Antiinfectives	HIV-1 protease inhibitors	Can be used with rifabutin. Ritonavir, 400–600 mg twice daily, probably can be used with rifampin. The combination of saquinavir and ritonavir can also be used with rifampin.
	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors	Delavirdine should not be used with any rifamycin. Doses of nevirapine and efavirenz need to be increased if given with rifampin; no dose increase needed if given with rifabutin.
	Macrolide antibiotics (not azithromycin)	Azithromycin has no significant interaction with rifamycins.
	Doxycycline	May require use of a drug other than doxycycline.
	Azole antifungal agents	Itraconazole, ketoconazole, and voriconazole concentrations may be subtherapeutic with any of the rifamycins. Fluconazole can be used with rifamycins, but the dose of fluconazole may have to be increased.
Hormone therapy	Atovaquone	Consider alternate form of <i>Pneumocystis carinii</i> treatment or prophylaxis.
	Chloramphenicol	Consider an alternative antibiotic.
	Mefloquine	Consider alternate form of malaria prophylaxis.
	Ethinylestradiol, norethindrone	Women of reproductive potential on oral contraceptives should be advised to add a barrier method of contraception when taking a rifamycin.
Narcotics	Tamoxifen	May require alternate therapy or use of a nonrifamycin-containing regimen.
	Levothyroxine	Monitoring of serum thyroid-stimulating hormone recommended; may require increased dose of levothyroxine.
	Methadone	Rifampin and rifapentine use may require methadone dose increase; rifabutin infrequently causes methadone withdrawal.

Rifabutina:

-actividad: *M. avium* en paciente VIH positivos y también tiene actividad frente a *M. tuberculosis*.

-Resistencia cruzada con rifampicina.

-Es menos inductor enzimático por tanto se utiliza para pacientes con inhibidores de proteasa.

Cont. Interacciones clínicamente relevantes de rifampicina

Anticoagulants	Warfarin	Monitor prothrombin time; may require two- to threefold dose increase.
Immunosuppressive agents	Cyclosporine, tacrolimus	Rifabutin may allow concomitant use of cyclosporine and a rifamycin; monitoring of cyclosporine serum concentrations may assist with dosing.
Anticonvulsants	Corticosteroids Phenytoin, lamotrigine	Monitor clinically; may require two- to threefold increase in corticosteroid dose. Therapeutic drug monitoring recommended; may require anticonvulsant dose increase.
Cardiovascular agents	Verapamil, nifedipine, diltiazem (a similar interaction is also predicted for felodipine and nisoldipine) Propranolol, metoprolol	Clinical monitoring recommended; may require change to an alternate cardiovascular agent. Clinical monitoring recommended; may require dose increase or change to an alternate cardiovascular drug.
	Enalapril, losartan	Monitor clinically; may require a dose increase or use of an alternate cardiovascular drug.
	Digoxin (among patients with renal insufficiency), digitoxin	Therapeutic drug monitoring recommended; may require digoxin or digitoxin dose increase.
	Quinidine	Therapeutic drug monitoring recommended; may require quinidine dose increase.
	Mexiletine, tocainide, propafenone	Clinical monitoring recommended; may require change to an alternate cardiovascular drug.
Bronchodilators	Theophylline	Therapeutic drug monitoring recommended; may require theophylline dose increase.
Sulfonylurea hypoglycemics	Tolbutamide, chlorpropamide, glyburide, glimepiride, repaglinide	Monitor blood glucose; may require dose increase or change to an alternate hypoglycemic drug.
Hypolipidemics	Simvastatin, fluvastatin	Monitor hypolipidemic effect; may require use of an alternate hypolipidemic drug.
Psychotropic drugs	Nortriptyline	Therapeutic drug monitoring recommended; may require dose increase or change to alternate psychotropic drug.
	Haloperidol, quetiapine	Monitor clinically; may require a dose increase or use of an alternate psychotropic drug.
	Benzodiazepines, zolpidem, buspirone	Monitor clinically; may require a dose increase or use of an alternate psychotropic drug.

Rifapentina: (medicación extranjera). En la fase de continuación de tratamiento se administra 1 vez a la semana (en pacientes seleccionados VIH negativos). Mismas interacciones que R.

Primera línea: Otros

Pirazinamida

- Buena absorción vía oral y larga vida media.
- Reacciones adversas: Gastrointestinales, artralgias e hiperuricemia. La hepatotoxicidad es el efecto adverso más limitante y es dosis-dependiente.

Etambutol

- Reemplazó al ácido *p*-aminosalicílico por su mejor tolerancia.
- En la fase inicial se utiliza junto con H,R y Z, hasta que se obtienen los datos de susceptibilidad. Si es sensible a estos 3, el E puede ser interrumpido.
- Actividad: Es bacteriostático frente a la mayoría de micobacterias (incluso *M. tuberculosis* and *M. Avium*).
- No debe darse con antiácidos.
- Se debe disminuir la dosis en insuficiencia renal a 3 veces a la semana.
- Reacciones adversas: Neuritis retrobulvar. Puede haber un cambio en la agudeza visual o visión en verde. Se debe monitorizar mensualmente.

Fármacos de segunda línea

Inyectables: Estreptomicina/kanamicina/amikacina/capreomicina

- Actividad: micobacterias (MAC y otras).
- Administración: im
- Dosis: 15mg/kg/d
- Metabolismo: Filtración glomerular (ajuste en insuficiencia renal)
- Reacciones adversas: nefrotoxicidad, ototoxicidad.
- Resistencia: independiente entre entre estos fármacos.

Ácido p-aminosalicílico. Medicación extranjera.

- Posología. dosis 200mg/kg/d (2-3 tomas diarias)
- Efectos adversos: Alteraciones gastrointestinales. Raro: Hipersensibilidad y hepatitis graves. Bocio.

Cicloserina. Medicación extranjera

- Posología. 10-15mg/kg/d (normalmente 500-750mg) en 2 dosis
- Administración. Con estómago vacío. Requiere inicio gradual de dosis.
- Metabolismo. Filtración glomerular (ajuste en insuficiencia renal)
- Reacciones adversas. Toxicidad SNC dosis dependiente (letargia, confusión, y comportamien anormal), convulsiones.
- Añadir piridoxina 50 mg/d puede mejorar la tolerancia

Fármacos de segunda línea

- **Protionamida** medicamento extranjero (etionamida actualmente no se importa)
 - Antileproso y antituberculoso similar a etionamida
 - Posología: 15-30mg/kg/d repartidos en 1-3 tomas, mejor con alimento por tolerancia gastrointestinal.
 - Efectos adversos. Intolerancia gastrointestinal dosis dependiente. Bocio. ginecomastia, alopecia, impotencia, menorragia, fotodermatitis y acné. Dificultad para el control de la diabetes.
- **Quinolonas. Levofloxacino, moxifloxacino.**
 - muy buena frente a *M. tuberculosis* para MDR-TB.

Fármacos de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis

Categoría	Fármaco	Dosis en adultos
Inyectables	Amicacina	15 mg/kg/día
	Capreomicina*	
	Kanamicina	
Fluoroquinolonas	Moxifloxacino*	400 mg/24 h
	Levofloxacino	500 mg/12 h
	Ofloxacino	400 mg/12 h
Otros	Cicloserina	15-20 mg/kg/día (en 2-3 dosis)
	PAS	10-15 mg/kg/día (en 2 dosis)
	Protionamida*	8-12 g/día (en 2-3 dosis)

PAS: ácido para-amino-salicílico.

* Fármacos de utilización preferente en cada grupo.

Nuevos Fármacos y sistemas de liberación.

- Delamanid, derivado de nitroimidazole, tienen actividad para MDR-TB.
- La diarylquinoline, bedaquiline, acaba de ser aprobada por la FDA por la vía rápida como medicamento huérfano para MDR-TB, pero puede producir arritmias mortales.
- Linezolid se ha utilizado en MDR-TB. Los tratamientos prolongados requieren monitorización de anemia y trombocitopenia. Se puede disminuir esta toxicidad con dosis de 600 c/24h o 300 mgc/12h.
- Se han estudiado liposomas con algunos agentes como isoniazida, rifampicina y aminoglucósidos. También se puede usar para liberación de betalactámicos y otros que normalmente no llegan a los macrófagos.

Vacuna BCG.

- Vacuna atenuada, produce infección subclínica produciendo sensibilización de los linfocitos T y inmunidad cruzada a *M. Tuberculosis*
- Eficaz en prevención de TB meníngea y diseminada en población pediátrica, pero frente a TB pulmonar alrededor de un 50%.
- No se recomienda en el momento actual la vacunación sistemática de la población pediátrica en España.
 - La conversión de la PT en un porcentaje variable de la población vacunada .
 - En poblaciones con baja incidencia de TB la principal estrategia de prevención se basa en la detección temprana de contagios por estudio de contactos.
 - No se debe administrar la vacuna BCG en personas que ya están infectadas.
 - No debe descartarse el diagnóstico de tuberculosis en una persona vacunada que presente clínica sugestiva de dicha enfermedad.

Control del tratamiento

Objetivos:

- Asegurar adherencia y evaluar la eficacia del tratamiento
- Evaluar la aparición de efectos adversos.
- En pacientes de especial riesgo de abandono precoz de la medicación y en todos los casos en que se sospeche la posibilidad de incumplimiento, es preciso aplicar un sistema de tratamiento directamente observado.
- Controles periódicos:
 - Información adecuada
 - Medidas para mejorar adherencia
 - Controles clínicos
 - Analíticos
 - Radiológicos
 - Microbiológicos. Cuando el esputo es positivo se deben obtener muestras cada 1-2 semanas hasta 2 esputos negativos. Valora la respuesta al tratamiento. En la etapa de mantenimiento cultivos mensuales hasta 2 consecutivos negativos (suele ocurrir a los 2-3 meses)
 - Audiometría si se trata con aminoglucósidos más de 1-2 meses.
 - Agudeza visual por etambutol
 - Test de VIH

Bibliografía

1. Joseph T. DiPiro. Tuberculosis. Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach 8ª edición de 2011.
2. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. J. González-Martín et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28(5): 297
3. Alimuddin Zumla M.D et al. Tuberculosis. N Engl J Med 2013 368:8
4. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization
(http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
5. Surveillance report: tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012 Geneva: World Health Organization (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1203-Annual-TB-Report>)
6. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011
(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13422/53642/53642.pdf>)
7. E. Rodríguez et al. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la red nacional de vigilancia epidemiológica en 2010. Boletín Epidemiológico Semanal. 2012 vol20nº 3.
8. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013).
<http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf>
9. Tratamiento de consenso sobre la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc). 2007;66(6):597-602