



Indicaciones de profilaxis y quimioprofilaxis de la tuberculosis

S. Laínez Justo, M.B. Martínez Lasheras, A. Costa Cerdá y M. Rodríguez Zapata

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis (TBC) continúa siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo. En España aparecen alrededor de 14.000 casos nuevos al año de enfermedad tuberculosa (tasa de 35 casos por cada 100.000 habitantes).

Se estima que alrededor del 5 al 10% de las personas infectadas por *M. tuberculosis* desarrollarán una TBC activa en 1 ó 2 años tras adquirir la infección, y otro 5% presentarán la enfermedad en algún momento de su vida.

El objetivo de la profilaxis primaria es prevenir la infección en los individuos expuestos al contagio, y el de la profilaxis secundaria evitar el desarrollo de la enfermedad en los infectados.

La identificación y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) disminuyen el riesgo de desarrollar la enfermedad activa y, por tanto, es de gran importancia a la hora de preservar tanto la salud individual como la pública.

Infeción tuberculosa latente

Existen dos tipos de pruebas para la identificación de la ITL: la prueba de la tuberculina o intradermorreacción a la tuberculina (PPD) y las técnicas *in vitro* de detección de interferón gamma. Ambas evalúan la respuesta inmune mediada por células frente a antígenos de *M. tuberculosis*.

El papel de dichas pruebas es identificar a los individuos con un elevado riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa y que se beneficiarían de la profilaxis.

La decisión de realizar la prueba presupone la indicación de tratar, en caso de que esta sea positiva, por tanto, solo aquellos individuos que se beneficiarán del tratamiento deberían someterse a ella.

El riesgo de hepatitis inducida por isoniácida (INH) aumenta con la edad, por lo que en pacientes mayores de 35 años hay que poner en una balanza los beneficios y los riesgos del tratamiento.

Candidatos para la realización de las pruebas diagnósticas

Individuos con riesgo de una nueva infección

Incluye los contactos estrechos de pacientes con TBC pulmonar y/o laríngea activa (convivientes) y los contactos ca-

suales de pacientes con TBC activa altamente contagiosa (como el personal sanitario). Debería realizarse la prueba de la tuberculina a todos ellos, con independencia de la edad. Los contactos estrechos con PPD negativa deberían someterse a un segundo test entre 8 y 12 semanas después.

Individuos con un elevado riesgo de reactivación

El grado de riesgo viene determinado por la edad y por condiciones clínicas subyacentes del paciente. Si el resultado es negativo no se requieren nuevas determinaciones.

Riesgo alto

Se trata del riesgo 6 veces mayor que el de los individuos sanos. Se incluyen pacientes inmunodeprimidos (linfoma/leucemia, cáncer de cabeza y cuello, receptores de trasplante de órgano sólido, quimioterapia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tratamiento con anti factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]) y aquellos con lesiones radiológicas sugestivas de TBC antigua curada. Se debería realizar la prueba una única vez independientemente de la edad.

Riesgo moderado

Aquel 3-6 veces mayor que los individuos sanos. Pacientes con diabetes mellitus o en tratamiento con corticosteroides. Realizar la prueba de PPD a las personas de 65 años o menos.

Riesgo leve

De 1,5 a 3 veces mayor que los individuos sanos. Se incluyen los individuos con bajo peso (10% por debajo del peso ideal), fumadores o con presencia de granulomas en la radiografía de tórax. Se debería realizar una prueba de la PPD a los menores de 50 años.

Prueba de la tuberculina

Identifica a individuos previamente sensibilizados por antígenos micobacterianos. Consiste en la inyección intradérmica de la prueba de PPD que estimula una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T en forma de induración entre las 48-72 horas posteriores.

El único método recomendado para la realización de la prueba es la técnica de Mantoux.

Repetición de la prueba y pruebas seriadas

Si la prueba es negativa se debe repetir en caso de:

Contactos estrechos de pacientes con tuberculosis activa

La infección puede ser tan reciente que la respuesta de hipersensibilidad retardada no se haya desarrollado, por lo que hay que repetirla, 8 semanas después de la última exposición, en el antebrazo opuesto. En niños pequeños y personas con inmunosupresión severa debería iniciarse la quimioprofilaxis incluso si la prueba inicial es negativa, continuándola en caso de que la segunda fuera positiva.

Individuos en permanente potencial de exposición

En el contexto de riesgo ocupacional, por ejemplo el personal sanitario, se aconseja una prueba de la PPD anual, repitiéndose tras cada episodio conocido de exposición.

Individuos con exposición remota a antígenos bacterianos

Casos de vacunación con bacilo de Calmette-Guerin (BCG), exposición a micobacterias no tuberculosas e infección antigua. La PPD inicial puede ser negativa; sin embargo, estimula la inmunidad de tal forma que una segunda prueba (repetida entre 1-4 semanas después en el antebrazo opuesto) será positiva (efecto *booster*). La medición de la induración de este segundo test (más de 10 mm respecto al primero) es la que ha de servir de base para posteriores evaluaciones de conversión en caso de pruebas seriadas (prueba en dos pasos).

Interpretación

Cuando el punto de corte (en milímetros de induración) se incrementa, disminuye la sensibilidad de la prueba y aumenta su especificidad. Si la prueba es positiva debería evaluarse al paciente para descartar la existencia de TBC activa (historia clínica, exploración física y radiografía de tórax) y comenzar con el tratamiento de la ITL.

Falsos negativos y falsos positivos

La prueba puede tener resultados falsamente negativos en relación con problemas biológicos (inmunosupresión) o problemas técnicos (forma de administración, en relación con el material PPD utilizado, lectura, etc.). Los falsos positivos se deben a infección por micobacterias no tuberculosas o a vacunación previa con BCG. En cualquier caso, en individuos con grandes posibilidades de ITL y/o elevado riesgo de desarrollo de la enfermedad si está infectado, las causas potenciales de falsos positivos no deben interferir en la decisión de iniciar la quimioprofilaxis.

Técnicas *in vitro* de detección de interferón gamma

QuantIFERON-TB Gold in tube[®], Quantiferon Gold (segunda generación) y T-SPOT-TB[®] miden la producción de interferón gamma por los linfocitos T tras ser estimulados con antígenos específicos de *M. tuberculosis*.

Pueden distinguir entre infección TBC y la reacción inducida por la BCG. Un resultado positivo ha de promover las mismas intervenciones médicas y de salud pública que una prueba de tuberculina positiva.

Quimioprofilaxis

El tratamiento de la TBC latente puede conferir protección frente al desarrollo de la enfermedad de por vida, aunque esto es variable en función de la prevalencia regional de la TBC y del riesgo de reexposición.

El fármaco de elección para el tratamiento es la INH (evidencia 1B).

Su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad, siendo el factor de riesgo más importante para su desarrollo el consumo de alcohol. Valores basales de AST/ALT de 3-5 veces el valor normal no contraindican su uso, pero requieren una monitorización más estrecha.

Regímenes terapéuticos

Isoniacida

Eficacia terapéutica en torno al 60%. El tratamiento óptimo consiste en la administración de dosis de 5 mg/kg al día (no más de 300 mg) durante 9 meses (270 dosis) (evidencia 2B). Para pacientes con dificultades de adherencia pueden utilizarse regímenes más cortos para asegurar el cumplimiento terapéutico; así la administración de INH durante 6 meses (un total de 180 dosis) o su administración 2 veces a la semana mediante terapia directamente observada (TDO) en dosis de 15 mg/kg (máximo de 900 mg) durante 6 a 9 meses (de 25 a 78 dosis totales) pueden ser suficientes. En niños y en pacientes con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax no se recomiendan pautas inferiores a 9 meses. Debe administrarse conjuntamente piridoxina (25-50 mg diarios) para evitar la neuropatía periférica (2% de los pacientes en tratamiento con INH).

Rifampicina

La rifampicina (RIF) tiene una eficacia similar a la de la INH. Está indicada en los pacientes que no toleran la INH o en contactos de pacientes con TBC resistente a INH (evidencia 1B). Se administra diariamente en dosis de 10 mg/kg (máximo 600 mg) durante 4 meses (120 dosis totales). En niños el tratamiento se amplía a 6 meses. Su principal inconveniente son las frecuentes interacciones con otros fármacos.

Rifampicina y piracinamida

Pauta actualmente contraindicada por el riesgo de grave hepatotoxicidad.

Isoniacida y rifampicina

Se administra en una pauta corta de 3 meses. Similar eficacia.

Pautas alternativas en contactos de tuberculosis multirresistente a hepatitis inducida por isoniacida y a rifampicina

Son regímenes empíricos e individualizados elegidos en base al perfil de sensibilidad del caso índice. El tratamiento debe incluir dos fármacos antituberculosos a los que la cepa del caso índice sea susceptible (piracinamida y etambutol o piracinamida y fluorquinolona) durante 6 meses en inmunocompetentes y 12 meses en inmunodeprimidos. Los contactos con baja probabilidad de haberse infectado o aquellos con menor riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa pueden no ser candidatos al tratamiento.

Monitorización del tratamiento

En todos los pacientes se debe evaluar la aparición de signos y síntomas de toxicidad con revisiones mensuales (especialmente en mayores de 35 años). Se deben solicitar pruebas de función hepática en pacientes con alteración del perfil basal, con infección por el VIH, pacientes con etilismo o hepatopatía, embarazadas o puérperas (2 meses siguientes al parto), usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP) y en los que presenten infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC).

La quimioprofilaxis debe retirarse en caso de elevación de ALT/AST 5 veces por encima del nivel normal o si aparece hepatitis clínica.

Quimioprofilaxis incompleta

En caso de interrupción del tratamiento en pautas de 6 o más meses, este se debe mantener hasta completar la dosis inicialmente prescrita (por ejemplo: la pauta de 6 meses con INH consistente en 180 dosis diarias puede administrarse en 9 meses si hay interrupciones.). Los pacientes con pauta de quimioprofilaxis intermitente con TDO que presenten una cumplimentación menor del 80% deben pasar a una pauta de quimioprofilaxis diaria.

TABLA 1

Prioridades para la prueba de la tuberculina

Prioridades

Personas en contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar o laríngea

Pacientes con infección por el VIH/sida

Personas con otros factores de riesgo para la tuberculosis tal como silicosis, tratamiento prolongado con corticoides u otros tratamientos inmunosupresores, cáncer de cabeza o cuello, neoplasias hematológicas (por ejemplo, leucemia o linfoma), insuficiencia renal crónica grave, gastrectomía o by-pass intestinal, síndrome de malabsorción crónica, diabetes mellitus o bajo peso (un 10% por debajo del peso ideal)

Personas con lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis antigua curada

Empleados o residentes de instituciones tales como hospitales, correccionales, prisiones, asilos de ancianos o centros para deshabitación de toxicómanos

Personas procedentes de áreas del mundo donde la tuberculosis tiene una incidencia alta, particularmente los que residen en nuestro país menos de 5 años

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Si la interrupción del tratamiento se produce durante un periodo superior a 3 meses deberíamos reiniciar un nuevo curso de tratamiento despreciando las dosis tomadas, previa evaluación para descartar TBC activa.

Seguimiento tras completar la quimioprofilaxis

No es necesario el seguimiento médico o radiológico de los pacientes que han completado la quimioprofilaxis.

Reinfección

Si una persona que ha recibido previamente quimioprofilaxis entra en contacto con un paciente con TBC pulmonar o laríngea con baciloscopias positivas debe considerarse un nuevo ciclo de quimioprofilaxis en los siguientes casos: a) con infección por el VIH u otros factores médicos de riesgo para desarrollar TBC, b) menores de 18 años y c) exposición intensa a un paciente con TBC altamente contagiosa (la reinfección es más probable si se documenta una conversión de la prueba de la tuberculina en otros contactos).

Situaciones especiales

Quimioprofilaxis en embarazadas

Prueba de la tuberculina en la mujer gestante. Es segura y fiable. Está indicada en caso de que la embarazada presente síntomas sugestivos de TBC, infección por el VIH, situaciones médicas que aumenten el riesgo de TBC (tabla 1), contacto con personas con TBC pulmonar o laríngea y en inmigrantes de áreas con alta incidencia de TBC.

Inicio de la quimioprofilaxis. En general, se demora hasta 2-3 meses después del parto; sin embargo, se debe administrar durante el embarazo en los siguientes casos:

Desde le primer trimestre si el PPD es positivo (más 5 mm) y la gestante presenta infección por el VIH o tiene conductas de riesgo pero se niega a realizarse la serología, o bien

TABLA 2

Positividad de la prueba de la tuberculina en función del tamaño y de los factores de riesgo asociados para tuberculosis

| Induración | Personas en las que se considera la prueba de la tuberculina positiva |
|------------------|---|
| ≥ 5 mm* S 98% | 1. Pacientes con infección por el VIH 2. Conductas de riesgo para el VIH y que rechazan hacerse una prueba para detección del VIH 3. Contactos próximos de personas con tuberculosis pulmonar o laringea 4. Evidencia radiológica de tuberculina antigua curada |
| ≥ 10mm* S 90% | 1. Factores de riesgo para tuberculosis diferente a ser portador de anticuerpos para el VIH, tal como diabetes mellitus, silicosis, tratamiento esteroideo prolongado u otro tratamiento inmunosupresor, cáncer de cabeza o cuello, neoplasia hematológica, IRCT, gastrectomía o bypass intestinal, síndrome de malabsorción intestinal o bajo peso (un 10% o menos del peso ideal) 2. Historia de utilización de drogas (p. ej. alcohol, cocaína) o usuarios de drogas por vía parenteral seronegativos para el VIH 3. Personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones, correccionales, centros para la deshabitación de toxicómanos 4. Personal sanitario 5. Niños menores de 5 años |
| ≥ 15 mm S 50-60% | 1. Personas que no cumplen ninguno de los criterios anteriores |

*Independientemente de que estén o no vacunados contra el bacilo de Calmette-Guerin.

TABLA 3

Principales pautas de tratamiento de la infección tuberculosa latente en adultos

| Fármaco | Pauta y duración | Comentarios |
|----------------------------|-----------------------------|---|
| Isoniazida | Diaria, 9 meses | En pacientes infectados por el VIH administrar al mismo tiempo inhibidores de la proteasa, nucleósidos y no nucleósidos Recomendado en menores de 18 años Recomendado para mujeres embarazadas |
| | 2 veces por semana, 9 meses | Administrada bajo observación directa (TDO) Recomendado en menores de 18 años Recomendado para mujeres embarazadas |
| Isoniazida | Diaria, 6 meses | No indicada en infectados por el VIH, pacientes con lesiones fibróticas en placa de tórax y niños Recomendado para mujeres embarazadas |
| | 2 veces por semana, 6 meses | Administrada bajo observación directa (TDO) Recomendado para mujeres embarazadas |
| Rifampicina | Diaria, 4 meses | Recomendada la isoniazida en personas en contacto con pacientes con infección tuberculosa, resistentes y susceptibles a rifampicina. Considerar interacciones (inhibidores de las proteasas o delavirdina). Se puede sustituir por rifabutina (aunque no está evaluada la seguridad y la efectividad en paciente con infección tuberculosa latente) |
| Rifampicina | Diaria, 6 meses | Además de lo anterior, preferida en coinfectados por el VIH y en niños |
| Rifampicina + piracinamida | Diaria, 2 meses | Pauta actualmente contraindicada por importante riesgo de hepatotoxicidad |
| Rifampicina + isoniazida | Diaria, 3 meses | Similar eficacia |

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

si la gestante ha estado en contacto con un paciente con TBC bacilífera.

A partir del primer trimestre en gestantes con conversión documentada del PPD en los últimos 2 años.

Tratamiento. INH en régimen de 6 ó 9 meses diario o intermitente. Alternativa RFP. En caso de infección por cepas de TBC multirresistente la quimioprofilaxis debe demorarse hasta después del parto por los riesgos para el feto.

Quimioprofilaxis en pacientes con infección por el VIH

Prueba de la tuberculina. Debe realizarse a todo paciente con infección por el VIH. En caso de que el test sea negativo

o si el paciente tiene menos de 200 CD4 debería repetirse la prueba tras comenzar el tratamiento anti-retroviral y presentar cifras de CD4 mayores de 200.

Recomendaciones de tratamiento de la infección tuberculosa latente.

1. A todos los pacientes con infección por el VIH positivos PPD positivo (más de 5 mm) sin límite de edad.

2. A los contactos VIH positivos de pacientes con TBC activa, independientemente del PPD o de si han completado la quimioprofilaxis previamente.

3. Historia de TBC antigua no tratada o inadecuadamente tratada independientemente del PPD.

4. Pacientes con infección por el VIH con PPD negativo sometidos a un inevitable y elevado riesgo de exposición (p. ej. residentes en prisión). Considerar mantener la quimioprofilaxis mientras dure la exposición.

5. Pacientes con infección por el VIH con menos de 200 CD4 y presencia de lesiones fibróticas en la radiografía de tórax sugerentes de TBC antigua sin historia de tratamiento, independientemente del PPD.

Regímenes terapéuticos.

El tratamiento de elección es la INH durante 9 meses. En caso de *M. tuberculosis* resistente a INH o para acortar el tratamiento y mejorar la adherencia se puede administrar RIF durante 4 meses. Actualmente no se recomienda la pauta de RIF y piracinamida durante 2 meses. En caso de interrupciones en el tratamiento los regímenes de INH deben prolongarse un total de 12 meses. La RIF está contraindicada en

pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa (salvo ritonavir) o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, por lo que ha de sustituirse por rifabutina en estos casos.

Quimioprofilaxis y tratamiento esteroideo

El tratamiento esteroideo (dosis mayores o iguales a 15 mg de prednisona durante más de 3 semanas) puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de TBC, y por tanto una indicación relativa de quimioprofilaxis en pacientes infectados.

Quimioprofilaxis y terapia con anti factor de necrosis tumoral alfa

La terapia con antagonistas de los receptores del TNF-α incrementa el riesgo de reactivación de una TBC latente (el

