Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y **su vigencia no ha sido revisada.**

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD
Plan de Calidad Sistema Nacional de Salud
Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Edición: 2010
Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación
Maquetación: Arpirelieve
NIPO: 477-09-054-9
Depósito legal: B-3745-2010

Esta GPC ha sido financiada mediante el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Cataluña, en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta guía debe citarse:
Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d´Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Cataluña; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/26.

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD
Plan de Calidad Sistema Nacional de Salud
Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Índice

Presentación 9

Autoría y colaboraciones 11

Preguntas para responder 15

Recomendaciones de la GPC 19

1. **Introducción** 31

2. **Alcance y objetivos** 37

3. **Metodología** 39

4. **Diagnóstico de la tuberculosis** 45

   4.1. Diagnóstico de la infección 45

      4.1.1 Prueba de la tuberculina 45

      4.1.2 Detección de gamma-interferón (IGRA) 46

   4.2 Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa 49

      4.2.1 Diagnóstico clínico y radiológico de la tuberculosis pulmonar 49

      4.2.2 Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis pulmonar 53

   4.3 Diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar 61

      4.3.1 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis pleural 64

      4.3.2 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis meníngea 65

      4.3.3 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis pericárdica 66

      4.3.4 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis ganglionar 66

      4.3.5 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis abdominal 66

      4.3.6 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis extrapulmonar de diferentes localizaciones 67

   4.4 Notificación de los casos de tuberculosis 67

   4.5 Diagnóstico de las resistencias a los fármacos antituberculosos 69

5. **Tratamiento de la tuberculosis** 73

   5.1 Tratamientos antituberculosos disponibles 73

   5.2 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pulmonar 77

      5.2.1 Tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea 78

      5.2.2 Fracaso terapéutico 84

      5.2.3 Tratamiento con corticosteroides 84

      5.2.4 Otras terapias 85

Ha transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.3 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa extrapulmonar 87
5.3.1 Tuberculosis pleural 88
5.3.2 Tuberculosis ganglionar 89
5.3.3 Tuberculosis ósteoarticular 90
5.3.4 Tuberculosis del sistema nervioso central 91
5.3.5 Tuberculosis pericárdica 93
5.4 Supervisión del tratamiento 97
5.4.1 Evaluación de los métodos para aumentar la adherencia 98
5.4.2 Evaluación de la estrategia DOTS 100
5.5 Tratamiento en grupos especiales 102
5.5.1 Coinfección por el VIH 102
5.5.2 Tratamiento en pacientes con disfunción hepática 106
5.5.3 Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal 106
5.5.4 Tratamiento en mujeres embarazadas 106
5.6 Principios generales del tratamiento de casos resistentes 109
5.7 Seguimiento del paciente 112
5.7.1 Seguimiento de la toxicidad secundaria al tratamiento 114
6. **Prevención de la tuberculosis** 116
6.1 Medidas de aislamiento 116
6.1.1 Transmisión de la enfermedad 116
6.1.2 Medidas de control nosocomial 116
6.1.3 Manejo del paciente en el hospital 119
6.1.4 Medidas de aislamiento domiciliario 121
6.2 Estudio convencional de contactos 122
6.2.1 Rendimiento del estudio de contactos 123
6.2.2 Realización del estudio de contactos 124
6.2.3 Priorización del estudio de contactos 125
6.2.4 Procedimiento del estudio de contactos: prueba de la tuberculina 128
6.2.5 Valoración de los resultados de la prueba de la tuberculina 129
6.2.6 Efecto *booster* (de recuerdo o de refuerzo) 131
6.3 Tratamiento de la infección tuberculosa latente 133
6.3.1 Cribado de la infección latente en grupos de riesgo 133
6.3.2 Principios del tratamiento de la infección latente 135
6.3.3 Tratamiento de la infección latente en personas con la inmunidad conservada 138
6.3.4 Tratamiento de la infección latente en personas infectadas por el VIH 138
6.3.5 Tratamiento de la infección latente en niños 141

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.6 Tratamiento de la infección latente en mujeres embarazadas 142
6.3.7 Tratamiento de los contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente 143
6.3.8 Duración del efecto protector 144
6.3.9 Impacto del tratamiento sobre la resistencia a isoniacida 145
6.3.10 Adherencia al tratamiento de la infección latente 145
6.3.11 Toxicidad hepática por isoniacida 147
6.3.12 Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la infección latente 148
6.4 Tratamiento de la infección probable (quimioprofilaxis primaria) 151
6.5 Vacunación 155
6.5.1 Eficacia de la vacuna BCG 157
6.5.2 Duración del efecto y revacunación 158
6.5.3 Vacunación en el personal sanitario 159
6.5.4 Efectos adversos adversos de la vacuna 159
6.5.5 Normas para su correcta administración 160
7. **Difusión e implementación** 163
8. **Estrategias diagnósticas y terapéuticas** 165

Anexos

Anexo 1 Calidad de la evidencia y fuerza de recomendación 170
Anexo 2 Información para los pacientes 171
Anexo 3 Abreviaciones 175
Anexo 4 Glosario 177
Anexo 5 Declaración de interés 185
Anexo 6 Principales documentos y recursos de utilidad 186
Anexo 7 Propuesta de indicadores de evaluación 188
Anexo 8 Tabla de interacciones con los principales fármacos antituberculosos 189
Anexo 9 Administración conjunta de rifampicina o rifabutina y antirretrovirales 191
Anexo 10 Medidas de aislamiento respiratorio 195
Anexo 11 Valoración de la prueba de la tuberculina en el cribado poblacional 197
Anexo 12 Efectos adversos y seguimiento del tratamiento de la infección latente 198
Anexo 13 Valoración general del riesgo de hepatotoxicidad por isoniacida 199
Anexo 14 Pautas ensayadas en infección tuberculosa latente e infección por el VIH 200

Bibliografía 201

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Presentación

Decisiones clínicas adecuadas, eficientes y seguras, precisan de profesionales con conocimientos y habilidades actualizados.

Aunque la información científica es más accesible que nunca, el gran volumen de información, la falta de tiempo y la necesidad de graduar la relevancia de la evidencia científica hacen necesarias ciertas herramientas dirigidas al apoyo de la toma de decisiones clínicas. Las Guías de Práctica Clínica (GPC) dan respuesta a las preguntas más relevantes que se pueden realizar frente a un enfermo con una patología concreta y presentan la evidencia científica en forma de recomendaciones graduadas según la calidad de los estudios que las apoyan.

Conscientes de que las GPC facilitan a diario la toma de miles de decisiones clínicas en el ámbito asistencial y que son una herramienta para mejorar los resultados en salud, la Agencia de Calidad apoya su elaboración, difusión y utilización, a la vez que vela para que las GPC elaboradas en España sean de calidad.

En el año 2003 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) creó el proyecto GuíaSalud, que tiene como objeto final la mejora en la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica, a través de actividades de formación y de la configuración de un registro de GPC en el SNS. Desde entonces, el proyecto GuíaSalud ha evaluado decenas de GPC de acuerdo con criterios explícitos generados por su comité científico, las ha registrado y las ha difundido a través de Internet.

A principios del año 2006 la Dirección General de la Agencia de Calidad del SNS elaboró el Plan de Calidad para el SNS, que se despliega en doce estrategias. El propósito de este Plan es incrementar la cohesión del SNS y ayudar a garantizar la máxima calidad de la atención sanitaria a todos los ciudadanos, con independencia de su lugar de residencia.

La estrategia décima del Plan se dirige a la Mejora de la Práctica Clínica e incluye entre sus objetivos la disminución de la variabilidad de la práctica clínica y el fomento de la elaboración, y el uso de GPC. GuíaSalud en lo que respecta a la creación de un registro, la formación y la asesoría, y el Programa de elaboración de GPC en la creación de nuevas guías, están dando respuesta a los objetivos planteados en el plan de calidad.

En 2006 se encargó la elaboración de ocho GPC a diferentes agencias y grupos expertos en patologías prevalentes relacionadas con las estrategias de salud. Además, se encargó la definición de una metodología común de elaboración de GPC dentro del SNS. Este encargo se concretó en un *Manual Metodológico para la Elaboración de GPC,* que está a disposición de todos los profesionales desde noviembre de 2007 y que desde el punto de vista metodológico es el referente para las guías elaboradas en este Programa.

Posteriormente se han abordado, en colaboración con las mismas instituciones y con la participación de las sociedades científicas implicadas, otras catorce GPC. Esta GPC sobre la tuberculosis forma parte de este grupo de guías.

En 2007 se renovó el proyecto GuíaSalud creándose la Biblioteca de GPC. Este proyecto profundiza en la elaboración de GPC e incluye otros servicios y productos de Medi-

Han transcurrido más de 6 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

cina Basada en la Evidencia que vayan dirigidos a apoyar la toma de decisiones clínicas. También hace especial énfasis en la difusión, la diseminación y la implementación de GPC para favorecer su uso, así como en la evaluación de los resultadas sobre la salud de los ciudadanos.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa con características de pandemia mundial y que en nuestro país, aunque a menor escala, constituye un importante problema de salud. Hasta el año 2004, la evolución de la enfermedad ha tenido una tendencia descendente para estabilizarse posteriormente, debido a la importante movilidad geográfica de las personas provenientes de países con una elevada prevalencia de la enfermedad o con formas resistentes al tratamiento. El establecimiento de estrategias adecuadas para el control de la tuberculosis en el ámbito nacional requiere el compromiso de las autoridades sanitarias y los diferentes agentes implicados en salud, como las comunidades autónomas y las sociedades científicas.

Para la realización de esta GPC se ha contado con un equipo de profesionales de distintas disciplinas, que han realizado un importante esfuerzo para redactar una guía basada en la evidencia y unas recomendaciones explícitas para las situaciones clínicas más comunes a las que se enfrentan el médico y el personal sanitario al detectar un caso de tuberculosis. El proceso de revisión externa también ha sido de carácter multidisciplinar y se ha contado con personas usuarias del sistema sanitario, que han aportado su punto de vista.

Esperamos que este proyecto pueda contribuir de forma efectiva a un diagnóstico temprano, un tratamiento adecuado y a la prevención de la transmisión de la tuberculosis. Todos ellos son claves para frenar el avance de este problema de salud.

PABLO RIVERO CORTE
D. G. de la Agencia de Calidad del SNS

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis

Fernando Alcaide Fernández de Vega, médico especialista en microbiología y parasitología clínica. Servicio de microbiología, hospital universitari de Bellvitge-IDIBELL, departamento de patología y terapéutica experimental, Universidad de Barcelona (UB), Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Pablo Alonso Coello, médico especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona (Barcelona)

María Nieves Altet Gómez, médica especialista en pediatría y neumología. Unitat de malalties del tòrax, centre de prevenció control de la tuberculosi, DAP Drassanes, Barcelona (Barcelona)

Maria Àngels Cotura Vidal, enfermera. Unitat de malalties infeccioses. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Barcelona)

Maria Luz Gálvez Deltoro, enfermera especialista en control de infección. Unitat de malalties infeccioses, hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Barcelona)

Pere Godoy García, médico especialista en medicina preventiva y salud publica. Unidad de epidemiología del Departamento de Salud. Lleida (Lleida)

Manuel Casal Román, médico especialista en microbiología y parasitología. Hospital universitario Reina Sofía, Córdoba (Córdoba)

Miquel del Val Viñolas, médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centre d'assitència primària Vila Olímpica - PAMEM, Barcelona (Barcelona)

Anna Maria Ferrer Traid, médica especialista en medicina preventiva y salud pública. Programa de la tuberculosi, regió sanitaria centre, CAP Rambla, Terrassa (Barcelona)

María Paloma Gejo Martínez, médica especialista en medicina interna. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca (Cuenca)

María Teresa Hernández Sampelayo, médica especialista en pediatría. Unidad de enfermedades infecciosas pediátricas, hospital general universitario Gregorio Marañón, Madrid (Madrid)

María José Mellado Peña, médica especialista en pediatría. Unidad de enfermedades infecciosas y tropicales pediátricas, servicio de pediatría, hospital Carlos III, Madrid (Madrid)

David Moreno Pérez, médico especialista en pediatría. Unidad de infectología e inmunodeficiencias, servicio de pediatría, hospital materno-infantil, complejo hospitalario Carlos Haya, Málaga (Málaga)

Juan Francisco Navarro Gracia, médico especialista en medicina preventiva y salud pública. Hospital general universitario de Elche, Elche (Alicante)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Arturo Noguerado Asensio, médico especialista en medicina interna. Hospital de Cantoblanco-La Paz, Madrid (Madrid)

David Rigau Comas, médico especialista en farmacología clínica. Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona (Barcelona)

Joan Roca Martínez, médico especialista en pediatría. Unitat de referència de tuberculosi infantil, hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. Esplugues del Llobregat (Barcelona)

Juan Ruiz Manzano, médico especialista en neumología. Hospital Germans Trias y Pujol. Badalona (Barcelona)

Miguel Santín Cerezales, médico especialista en enfermedades infecciosas. Servei de malalties infeccioses, hospital universitari de Bellvitge-IDIBELL. Departament de ciències clíniques, Universitat de Barcelona, Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Ivan Solà Arnau, área de documentación. Centro Cochrane Iberoamericano, (Barcelona)

Rafael Vidal Pla, médico especialista en neumología. Hospital vall d'Hebron. Barcelona (Barcelona)

Coordinación

David Rigau Comas, médico especialista en farmacología clínica. Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona (Barcelona)

Pablo Alonso Coello, médico especialista en medicina familiar y comunitaria. Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona (Barcelona)

Revisión externa

José Antonio Domínguez Benítez, médico especialista en microbiología y parasitología. Servicio de microbiología, fundació institut d'investigació en ciències de la salut Germans Trias i Pujol. Departament de genètica i microbiologia, universitat autònoma de Barcelona, CIBER-enfermedades respiratorias, Badalona (Barcelona)

Rafael Blanquer Olivas, médico especialista en neumología. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia (Valencia)

José Antonio Caminero Luna, médico especialista en neumología. Hospital de Gran Canaria "Dr. Negrín", Las Palmas (Gran Canaria)

Laura Clotet Romero, médica especialista en medicina familiar y comunitaria. Unidad de Vigilancia Epidemiológica Vallès Occidental i Vallès Oriental. Programa de tuberculosis

Joan A. Caylà Buqueras, médico especialista en medicina preventiva y salud pública. Agència de salut pública de Barcelona (Barcelona)

José María García García, médico especialista en neumología. Sección de neumología, hospital San Agustín, Avilés (Asturias)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Isabel Martínez Pino, médica especialista en medicina preventiva y salud pública. Servicio de epidemiología y salud pública, hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona (Barcelona)

José María Miró Meda, médico especialista en medicina interna. Servicio de enfermedades infecciosas, Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona (Barcelona)

Juan Pablo Millet Vilanova, médico especialista en medicina familiar y comunitaria. Agència de Salut Pública de Barcelona (Barcelona)

Daniel Moll Casamitjana, médico especialista en medicina familiar y comunitaria. Equip d'atenció primària Vinyets. Institut Català de la Salut, Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

José María Pina Gutiérrez, médico especialista en neumología y pediatría. Médico ajunto emérito en el Programa de la Tuberculosis de la Región Centro, Terrassa (Barcelona)

Teresa Rodrigo Sanz, médico especialista en salud pública y metodología de la investigación biomédica. Programa integrado de investigación en tuberculosis de la fundación Respira de SESPAR. Agència de Salut Pública de Barcelona (Barcelona)

Sera Tort Donada, médica especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro Cochrane Iberoamericano, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Antonio Vallano Ferraz, médico especialista en farmacología clínica. Servicio de farmacología clínica, hospital universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Sociedades colaboradoras

Sociedad Española de Epidemiología

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Sociedad Española de Quimioterapia

Sociedad Española de Medicina Interna

Asociación Española de Pediatría

Societat Catalana de Pediatria

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Sociedad Española de Neumología Pediátrica

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene

Associació Catalana d'infermeres per al Control de la Infecció

Declaración de intereses: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de intereses que se presenta en el **anexo 5.**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Preguntas para responder

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

1. ¿Cuál es la utilidad de la prueba de la tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente?
2. ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen las técnicas de detección de gamma-interferón (IGRA) para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente?
3. ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de la enfermedad tuberculosa pulmonar en adultos?
4. ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de la enfermedad tuberculosa pulmonar en niños?
5. ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los distintos métodos de obtención de muestras para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en adultos y niños?
6. ¿Qué rendimiento diagnóstico tiene el examen microscópico del esputo (baciloscopia) y sus diferentes técnicas para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar?
7. ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen el cultivo y las diferentes técnicas de detección directa del *M. tuberculosis* en el esputo para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar?
8. ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los métodos serológicos para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar?
9. ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de la enfermedad tuberculosa extrapulmonar?
10. ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los diferentes métodos para el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar (pleural, meníngea, pericárdica, ganglionar, abdominal)?
11. ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los diferentes métodos para el diagnóstico de la resistencia a los fármacos antituberculosos?

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

12. En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis pulmonar, ¿cuál es la duración óptima del tratamiento antituberculoso?
13. En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis pulmonar, ¿las pautas intermitentes son tan eficaces como las pautas diarias?
14. ¿Los fármacos antituberculosos administrados en combinación a dosis fijas son tan eficaces como la administración de fármacos individuales en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar?

15. En pacientes con tuberculosis pulmonar, ¿las pautas que incluyen rifabutina son tan eficaces como las pautas con rifampicina?
16. En pacientes con tuberculosis pulmonar, ¿son eficaces los corticosteroides añadidos al tratamiento antituberculoso?
17. ¿Existen otros tratamientos, farmacológicos o no farmacológicos, que sean eficaces para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar?
18. En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis extrapulmonar, de diferentes localizaciones, ¿cuál es la duración óptima del tratamiento?
19. En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis extrapulmonar de diferentes localizaciones, ¿los corticosteroides añadidos al tratamiento antituberculoso reducen la mortalidad o aumentan la probabilidad de curación?
20. En pacientes con tuberculosis ósteoarticular, ¿qué beneficios ofrece la cirugía asociada al tratamiento antituberculoso?
21. En pacientes con tuberculosis pericárdica, ¿son beneficiosas las diferentes intervenciones sobre el pericardio (pericardiocentesis o pericardiectomía)?
22. En pacientes con tuberculosis pulmonar, ¿las pautas de tratamiento directamente observadas mejoran el cumplimiento del tratamiento o aumentan la probabilidad de curación respecto a los pacientes que no siguen esta estrategia?
23. En pacientes con tuberculosis, ¿qué estrategias son efectivas para aumentar la adherencia al tratamiento?
24. En pacientes con tuberculosis, el tratamiento directamente observado, ¿aumenta la adherencia, las posibilidades de curación o reduce el riesgo de resistencias al tratamiento?
25. Las personas con infección por el VIH, ¿presentan unas características y una evolución de la enfermedad tuberculosa diferentes a las personas no infectadas por este virus?
26. ¿El tratamiento de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH, presenta más recaídas en comparación con las personas no infectadas por este virus?
27. Las personas (adultos y niños) con tuberculosis e infección por el VIH, ¿se benefician de una pauta más prolongada de tratamiento antituberculoso?
28. En personas (adultos y niños) con tuberculosis e infección por el VIH que requieren tratamiento antituberculoso y antirretroviral ¿cuál es el manejo idóneo de estos tratamientos?
29. ¿Cuál es el manejo apropiado del tratamiento para la enfermedad tuberculosa en situaciones especiales (personas con disfunción hepática, disfunción renal o mujeres embarazadas)?
30. En los casos de tuberculosis multirresistente ¿el tratamiento con pautas estandarizadas es más beneficioso que el tratamiento individualizado?
31. ¿Cuál es el control idóneo de un paciente que inicia tratamiento antituberculoso?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS

32. ¿Cómo debe realizarse el aislamiento respiratorio de un paciente con tuberculosis y capacidad contagiante?
33. ¿Qué medidas se deben adoptar para disminuir la transmisión nosocomial de la tuberculosis?
34. ¿En qué situaciones se debe iniciar un estudio convencional de contactos?
35. ¿Cómo y en qué situaciones se realiza la prueba de la tuberculina o test de IGRA en el contexto de un estudio convencional de contactos?
36. ¿Cómo se deben valorar los resultados de la prueba de la tuberculina en el contexto de un estudio convencional de contactos?
37. ¿Se debe realizar un cribado poblacional de la infección latente?
38. ¿El tratamiento preventivo reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en personas con un riesgo más elevado?
39. En personas con la inmunidad conservada, ¿qué tratamiento y qué duración son más eficaces para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
40. En personas con la infección por el VIH ¿qué tratamiento y qué duración son más eficaces para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
41. En niños, ¿qué tratamiento y qué duración son más eficaces para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
42. ¿Se debe realizar tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en las mujeres embarazadas?
43. ¿Se debe realizar tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en un recién nacido de madre con la enfermedad?
44. En los contactos de casos con tuberculosis multirresistente, ¿qué tratamiento es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
45. ¿Cuál es la duración aproximada del efecto del tratamiento preventivo?
46. El tratamiento preventivo con isoniacida, ¿aumenta el riesgo de casos con resistencia a este fármaco?
47. ¿Qué pauta de tratamiento preventivo presenta un mayor cumplimiento?
48. ¿Cuál es el manejo adecuado de un paciente que presenta toxicidad hepática por isoniacida?
49. ¿Qué otros fármacos o combinaciones de fármacos son eficaces para el tratamiento de la infección latente?
50. ¿En qué casos se debe iniciar un tratamiento para prevenir la infección tuberculosa latente en las personas sanas en contacto con pacientes con tuberculosis activa?
51. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de la vacuna BCG en adultos y niños?
52. ¿Se debe administrar la vacuna BCG en el personal sanitario?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones de la GPC

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones se ha realizado mediante el sistema propuesto por GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations)* (anexo 1). A continuación se incluyen las recomendaciones propuestas en esta GPC.

Diagnóstico de la tuberculosis

Diagnóstico de la infección	
FUERTE	Para el diagnóstico de infección tuberculosa latente, se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina en todos los casos.
✓	La prueba de la tuberculina debe ser practicada por personal entrenado para evitar errores, tanto en la realización como en la lectura y puede realizarse en niños a partir de los seis meses de edad.
DÉBIL	En los casos de una prueba de la tuberculina positiva en personas que han recibido vacunación BCG previa (especialmente en los 15 años previos) o bien, si ésta ha sido negativa (en personas con inmunosupresión y en niños menores de 5 años) se debe considerar la realización de un test IGRA, como prueba complementaria.
✓	En aquellos pacientes en los que hay sospecha de que la lectura de la prueba de la tuberculina no va a ser posible, se sugiere realizar un test IGRA y una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa.
✓	Los tests IGRA se deben llevar a cabo en laboratorios con controles de calidad acreditados.
Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa	
FUERTE	Se debe sospechar clínicamente la tuberculosis pulmonar en un paciente con tos de más de dos semanas de duración, expectoración hemoptoica y fiebre de origen desconocido.
FUERTE	A todo paciente con tos persistente de más de tres semanas de duración se debe practicar una radiografía de tórax para descartar, entre otras patologías, la tuberculosis pulmonar.
DÉBIL	En los niños en contacto con un paciente bacilífero y una prueba de la tuberculina positiva con síntomas clínicos y una radiografía de tórax normal se puede considerar de manera individualizada la realización de una tomografía computarizada. En los niños en contacto con un paciente bacilífero y una prueba de la tuberculina positiva sin síntomas clínicos y una radiografía de tórax dudosa se puede considerar de manera individualizada la realización de una tomografía computarizada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

FUERTE	En los pacientes con sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar, se deben obtener al menos tres muestras de secreción respiratoria (esputo), preferiblemente por la mañana, que se deben enviar con la mayor brevedad al laboratorio de microbiología para la realización de baciloscopia, cultivo de la muestra, identificación y pruebas de sensibilidad.
DÉBIL	En los casos en que no se pueda obtener una muestra de esputo, se recomienda la obtención de la muestra a través de la inducción de esputo o bien mediante aspirado gástrico. La fibrobroncoscopia se recomienda en aquellos casos en que los demás métodos no han sido eficaces.
✓	La sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar es suficiente para iniciar tratamiento, sin esperar el resultado del cultivo, pero es aconsejable que las muestras de esputo se obtengan antes del inicio del mismo.
DÉBIL	Se recomienda el procesamiento por centrifugación y homogeneización química de las muestras de esputo obtenidas.
DÉBIL	Se recomienda realizar métodos de tinción clásicos además de los métodos de fluorescencia para la evaluación de la baciloscopia del esputo.
DÉBIL	Se recomienda el cultivo en métodos automatizados en medio líquido además de los métodos clásicos en medio sólido.
✓	Las técnicas de diagnóstico molecular o de bacteriófagos se deben considerar como técnicas de apoyo a las técnicas convencionales como la baciloscopia o el cultivo.
DÉBIL	En los casos de una elevada sospecha clínica, hay que considerar la realización de técnicas moleculares de detección directa de muestra conjuntamente con los métodos clásicos de cultivo.
FUERTE	Para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se recomienda no utilizar los métodos de diagnóstico serológico.
✓	Las técnicas de diagnóstico molecular se deben realizar sólo en laboratorios reconocidos y con sistemas de control de calidad acreditados.
Diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar	
✓	Es necesario un alto grado de sospecha clínica para no retardar el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.
✓	Se debe valorar siempre la posibilidad de tuberculosis extrapulmonar en un paciente que presenta un síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso), fiebre, sudoración nocturna con signos y síntomas de afectación orgánica local y que presenta una alteración de la inmunidad o ha sufrido una tuberculosis pulmonar.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

FUERTE	Se recomienda obtener, siempre que sea posible, una muestra adecuada del lugar afectado, si es necesario a través de biopsia o punción-aspiración con aguja fina, para el análisis histológico, la baciloscopia y el cultivo de la misma.
✓	Es aconsejable depositar la muestra obtenida en un recipiente seco y enviar al laboratorio la muestra para su procesamiento, con la mayor brevedad posible. No se debe guardar toda la muestra en formol dado que puede destruir los bacilos.
FUERTE	Se recomiendan distintas pruebas de imagen, dependiendo del órgano o sistema afectado, para el diagnóstico de sospecha de tuberculosis extrapulmonar. Además, se debe realizar siempre una radiografía de tórax para descartar el componente pulmonar.
FUERTE	Además del estudio microbiológico e histológico de la muestra, se recomienda realizar alguna técnica de diagnóstico rápido en aquellos casos en los que el inicio de un tratamiento deba ser precoz, como en los casos de meningitis tuberculosa o tuberculosis diseminada grave.
Diagnóstico de las resistencias a los fármacos antituberculosos	
✓	Se sugiere realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea en los aislamientos iniciales de todos los pacientes con tuberculosis.
DÉBIL	Se recomienda realizar inicialmente el estudio de sensibilidad con métodos de determinación rápida, que deben ser complementados con métodos clásicos o fenotípicos, en aquellos casos con un elevado riesgo de una posible resistencia a los fármacos antituberculosos como en las personas procedentes de países de alta endemia o en los retratamientos.
✓	Las pruebas de sensibilidad para los fármacos de segunda línea se deben realizar si se detecta resistencia microbiológica o se sospecha resistencia clínica a los fármacos de primera línea, como en el caso de fallo en la respuesta inicial al tratamiento o tras recaída una vez completado el mismo.
✓	Los estudios de sensibilidad se deben llevar a cabo en laboratorios con controles de calidad acreditados.

Tratamiento de la tuberculosis

Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pulmonar	
✓	Las personas diagnosticadas de tuberculosis pulmonar deben ser tratadas y controladas por facultativos y personal sanitario con suficiente experiencia en el manejo de esta patología.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

FUERTE	Se recomienda tratar la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar no tratada previamente con una pauta corta de seis meses de duración, consistente en una fase inicial de dos meses de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, y una fase de mantenimiento de cuatro meses con isoniacida y rifampicina.
DÉBIL	Existen otras pautas igualmente recomendadas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.
DÉBIL	Se recomienda prolongar la duración del tratamiento hasta nueve meses en los pacientes con tuberculosis pulmonar cavitada y persistencia del cultivo positivo al finalizar la fase inicial (dos meses) de tratamiento.
✓	Se debe valorar la correcta adherencia al tratamiento si tras finalizar la fase inicial del tratamiento (dos meses) se detecta un cultivo positivo.
FUERTE	Se recomiendan las mismas pautas que en la población adulta (a las dosis adecuadas) en el tratamiento inicial de la tuberculosis en niños, si no hay contraindicaciones específicas.
DÉBIL	En niños y adultos, se puede considerar el tratamiento intermitente (tres veces a la semana) durante la fase de mantenimiento si se hace directamente observado, y si el cultivo a los dos meses de tratamiento es negativo.
FUERTE	Se recomienda no tratar con pautas intermitentes de dos veces a la semana.
DÉBIL	En personas adultas, se recomienda el tratamiento con las combinaciones a dosis fijas de fármacos antituberculosos actualmente comercializadas, con el objetivo de reducir la aparición de resistencias y el número diario de medicaciones.
DÉBIL	La rifabutina es una opción razonable si no se tolera la rifampicina o existe riesgo importante de interacciones con otros fármacos, especialmente los antirretrovirales.
DÉBIL	En ciertos casos de formas extensas de tuberculosis se puede plantear el tratamiento adyuvante con corticosteroides.
FUERTE	No se recomienda el tratamiento con otras terapias adyuvantes al tratamiento antituberculoso como las dietas ricas en vitaminas u oligoelementos, inmunoterapia o radiación con láser.
✓	Se debe realizar un seguimiento estrecho de la aparición de hepatotoxicidad, en los pacientes en tratamiento antituberculoso, especialmente con enfermedad hepática conocida.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tratamiento de la enfermedad tuberculosa extrapulmonar	
FUERTE	Las pautas (fármacos y duración) de tratamiento de los pacientes con afectación tuberculosa **pleural, ganglionar, ósea, vertebral o pericárdica** no debe diferir de las pautas de tratamiento de la tuberculosis pulmonar.
DÉBIL	No se recomienda tratar con corticosteroides a todos los pacientes con afectación tuberculosa **pleural**.
DÉBIL	En la tuberculosis pleural, se debe considerar el tratamiento con corticosteroides con el objetivo de obtener una mejoría rápida de la sintomatología.
FUERTE	Se recomienda no practicar la cirugía de forma rutinaria en todos pacientes con **tuberculosis ósea**.
DÉBIL	En los pacientes con afectación **tuberculosa vertebral**, se debe considerar la cirugía correctora u ortopédica en los casos que existe un riesgo elevado de lesión medular o inestabilidad de la columna con el fin de conseguir una estabilización mecánica.
DÉBIL	En función de la evolución clinicorradiológica de los pacientes con **tuberculosis ósteoarticular**, se puede considerar una pauta más prolongada, de hasta nueve meses de duración.
FUERTE	Los pacientes con **meningitis tuberculosa** deben seguir una pauta más prolongada, de hasta doce meses de duración.
FUERTE	En los pacientes con **meningitis tuberculosa** estadio II y III, se recomienda el tratamiento adyuvante con corticosteroides durante la fase inicial (prednisolona 60 mg/día durante cuatro semanas).
DÉBIL	En los niños con **meningitis tuberculosa**, se recomienda el tratamiento adyuvante con corticosteroides durante la fase inicial (prednisolona 60 mg/día durante cuatro semanas).
DÉBIL	En los niños con **meningitis tuberculosa** e hidrocefalia se debe considerar la colocación de una derivación ventricular.
FUERTE	En los pacientes con **tuberculosis pericárdica**, se recomienda el tratamiento adyuvante con corticosteroides durante la fase inicial (prednisolona 60 mg/día durante cuatro semanas).
FUERTE	Se recomienda no practicar pericardiocentesis de forma rutinaria en los pacientes con **pericarditis tuberculosa** que presentan algún grado de efusión pericárdica.
DÉBIL	En los pacientes con **pericarditis tuberculosa**, se puede considerar la pericardiocentesis evacuadora en aquellos casos que exista riesgo de taponamiento pericárdico o compromiso funcional.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Supervisión del tratamiento	
✓	La responsabilidad del éxito del tratamiento debe ser compartida entre los profesionales sanitarios a cargo de los pacientes y las autoridades sanitarias que aportan los medios necesarios.
✓	En todo paciente con tuberculosis que inicia tratamiento antituberculoso, se debe valorar el grado de adherencia potencial al tratamiento y realizar un seguimiento de la misma.
✓	Se debe motivar al paciente y destacar la importancia de conseguir una adherencia completa al tratamiento, tanto de la infección como de la tuberculosis activa.
✓	Las diferentes estrategias para incrementar la adherencia deben ser individualizadas en cada caso y consensuadas con el paciente.
FUERTE	No se recomienda la aplicación generalizada de la terapia directamente observada en todos los pacientes que reciben tratamiento para la tuberculosis.
FUERTE	Se recomiendan pautas directamente observadas en ciertas situaciones como en pacientes indigentes, sin domicilio fijo, con una sospecha importante de bajo cumplimiento, con historia previa de bajo cumplimiento o en niños.
FUERTE	Se recomiendan diferentes estrategias para incrementar la adherencia como las cartas de recordatorio, llamadas telefónicas, las intervenciones educativas o las visitas a domicilio.
Tratamiento en grupos especiales	
✓	El manejo terapéutico de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH lo debe llevar a cabo un especialista en ambas infecciones.
DÉBIL	En los pacientes adultos y niños con infección por el VIH y tuberculosis pulmonar no tratada previamente, se recomienda una pauta de seis meses de duración con isoniacida y rifampicina y suplementada los dos primeros meses por pirazinamida y etambutol.
FUERTE	En las pautas de tratamiento de pacientes con tuberculosis e infección por el VIH, se recomienda mantener la rifampicina, siempre que sea posible.
✓	La introducción del tratamiento antirretroviral en un paciente que recibe tratamiento antituberculoso debe valorarse individualmente atendiendo al estado inmunológico y con el objetivo de evitar interacciones entre los tratamientos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	En los pacientes con infección por el VIH y > 350 linfocitos CD4 se sugiere realizar primero el tratamiento antituberculoso e introducir, una vez completado, el tratamiento antirretroviral.
✓	En los pacientes con infección por el VIH y entre 200 y 350 linfocitos CD4, se sugiere introducir el tratamiento antirretroviral tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso.
✓	En los pacientes con infección por el VIH y < 200 CD4 se sugiere introducir el tratamiento antirretroviral entre las dos y ocho semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, si éste presenta una correcta tolerancia.
✓	En los niños, es razonable introducir el tratamiento antirretroviral entre las dos y ocho semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, valorando individualmente el estado inmunológico del paciente y la conveniencia del tratamiento conjunto. En caso de gravedad pueden iniciarse ambas terapias simultáneamente.
DÉBIL	Se recomienda la sustitución de la rifampicina por la rifabutina en una pauta antituberculosa de 18 meses si existe un elevado riesgo elevado de interacciones o con el tratamiento antirretroviral.
✓	El manejo de los pacientes con enfermedad hepática crónica debe realizarlo un especialista, sobre todo si se encuentra en fases clínicas evolucionadas.
✓	Se debe disponer de una analítica con la función hepática antes de iniciar el tratamiento antituberculoso y repetirla regularmente, sobre todo en aquellos pacientes con un consumo crónico de alcohol, en tratamiento con otros fármacos hepatotóxicos, con infección crónica por virus de la hepatitis o por el VIH o con una enfermedad hepática conocida.
✓	La estreptomicina y el etambutol requieren de ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.
✓	En la mayoría de los casos, se sugiere realizar un tratamiento antituberculoso estándar en las mujeres embarazadas.
Principios generales del tratamiento de casos resistentes	
✓	El manejo de un paciente con tuberculosis multirresistente debe realizarlo un especialista.
✓	Las pautas de tratamiento de tuberculosis multirresistente deben constar de al menos cuatro fármacos a los que el paciente no ha mostrado ser resistente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

FUERTE	En los pacientes con tuberculosis multirresistentes, se recomienda una duración mínima del tratamiento de 18 meses, siguiendo una pauta de tratamiento directamente observado.
✓	Un paciente con tuberculosis multirresistente puede considerarse curado si ha completado el primer año de tratamiento y presenta al menos cinco cultivos negativos (recogidos mensualmente).
FUERTE	Se recomienda realizar el estudio de sensibilidad en los casos de retratamiento.
✓	En los pacientes que abandonan el tratamiento durante menos de un mes con un seguimiento completo, se sugiere reiniciar el tratamiento hasta completar la pauta.
✓	En los pacientes que abandonan el tratamiento durante más de un mes o con una baciloscopia positiva durante la interrupción, se sugiere iniciar de nuevo la pauta desde el inicio.
Seguimiento del paciente	
✓	Si se dispone de la experiencia y de los medios suficientes, el tratamiento, el control y el aislamiento de la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar puede realizarse a nivel de atención primaria.
✓	Existen una serie de condiciones clínicas en las que se aconseja un seguimiento específico por atención especializada e incluso ingreso hospitalario.
✓	Es importante conocer los centros especializados de referencia de cada zona donde se debe dirigir el paciente en caso de estar indicado.
✓	El seguimiento de las personas que inician tratamiento para la tuberculosis debe consistir en un seguimiento clínico, analítico y microbiológico en las dos primeras semanas para posteriormente realizar un seguimiento clínico mensual, analítico y bacteriológico cada dos meses y el control radiológico y bacteriológico al finalizar del tratamiento.
✓	En los casos con alteraciones analíticas, cultivos positivos tras el segundo mes, si se sospecha alguna complicación o en niños el seguimiento clínico debe ser aún más estrecho.
✓	En los pacientes que presentan valores de los enzimas hepáticos cinco veces superiores a los valores normales, o con signos y síntomas de colestasis, se debe interrumpir toda medicación con potencial hepatotóxico y realizar un estrecho seguimiento para valorar su reintroducción o el cambio por pautas con fármacos no hepatotóxicos.
DÉBIL	En la mayoría de los pacientes no se recomienda el seguimiento clínico tras haber completado correctamente el tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Prevención de la tuberculosis

Medidas de aislamiento	
FUERTE	Los pacientes con tuberculosis pulmonar o laríngea deben permanecer en aislamiento respiratorio, mientras se sospeche capacidad contagiante.
DÉBIL	Se puede realizar el aislamiento respiratorio en el domicilio siempre que sea posible, excepto en los casos de enfermedad grave o con complicaciones.
✓	Todo centro sanitario debe disponer de una serie de medidas (organizativas y estructurales) orientadas a disminuir la transmisión nosocomial de la tuberculosis.
✓	De forma complementaria a estas medidas, los pacientes con tuberculosis, en los que se sospeche capacidad contagiante, deben usar una mascarilla quirúrgica mientras estén en zonas comunes de los centros sanitarios.
✓	El personal sanitario que trabaje en áreas de riesgo debe realizarse una prueba de la tuberculina en el momento de la incorporación laboral y periódicamente si la prueba es negativa.
Estudio convencional de contactos	
FUERTE	Se recomienda iniciar precozmente un estudio de contactos ante el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, pleural o laríngea, siendo prioritario en las formas más contagiosas como formas pulmonares cavitadas y/o con baciloscopia de esputo positiva.
✓	El estudio de contactos debe constar de una historia clínica, la prueba de la tuberculina a los contactos de **prioridad alta y media** y una radiografía de tórax a los positivos a la prueba de tuberculina para descartar enfermedad.
✓	En el contexto de un estudio de contactos, se considerará que la prueba de la tuberculina es positiva cuando presente una induración ≥ 5 mm, independientemente del antecedente de haber recibido la vacuna BCG.
✓	Se debe repetir la prueba de la tuberculina, sólo si ésta ha sido negativa y han transcurrido menos de ocho semanas del último contacto.
DÉBIL	Se recomienda un test IGRA, como complemento a la prueba de la tuberculina si ésta ha sido positiva en personas que han recibido vacunación con BCG previa (especialmente en los 15 años previos); o bien, si ha sido negativa en personas con algún tipo de inmunosupresión y en niños menores de 5 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente	
FUERTE	Se recomienda no practicar la prueba de la tuberculina en la población con un bajo riesgo de infección para el cribado de la infección tuberculosa latente.
FUERTE	En la mayoría de las personas inmunocompetentes con una prueba de la tuberculina positiva se recomienda administrar isoniacida un mínimo de seis meses para la prevención de la tuberculosis.
FUERTE	En las personas con una prueba de la tuberculina positiva y un alto riesgo de desarrollar una tuberculosis se recomienda administrar nueve meses de isoniacida.
FUERTE	Para la prevención de la tuberculosis se recomienda no emplear la pauta de 12 meses de duración.
FUERTE	En las personas inmunocompetentes se recomienda no emplear la rifampicina junto con pirazinamida por su elevada toxicidad.
DÉBIL	Pautas alternativas como la combinación de rifampicina e isoniacida (tres meses) o la rifampicina sola (cuatro meses) también se recomiendan para la prevención de la tuberculosis.
DÉBIL	Ante una posible resistencia a la isoniacida en el caso índice, se recomienda el tratamiento de los contactos con rifampicina durante cuatro meses.
FUERTE	En las personas con una prueba de la tuberculina positiva e infección por el VIH se recomienda administrar isoniacida durante un mínimo de nueve meses para la prevención de la tuberculosis.
DÉBIL	En las personas con una prueba de la tuberculina positiva e infección por el VIH, la combinación de rifampicina e isoniacida (3 meses) también se recomienda para la prevención de la tuberculosis.
DÉBIL	En los pacientes con una prueba de la tuberculina positiva e infección por el VIH puede considerarse la combinación de rifampicina y pirazinamida (dos meses).
DÉBIL	En niños y adolescentes con una prueba de la tuberculina positiva, se recomienda el tratamiento, a las dosis adecuadas, con alguna de las pautas utilizadas habitualmente en adultos para la prevención de la tuberculosis.
✓	En los lactantes nacidos de madre con tuberculosis pulmonar y con una baciloscopia positiva, se sugiere la profilaxis con isoniacida durante seis meses, además del uso de mascarilla hasta que la madre deje de ser contagiosa o la separación del recién nacido si se sospecha el desarrollo de resistencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	En las mujeres embarazadas, independientemente de la edad gestacional con tuberculina positiva reciente (menos de dos años) tras contacto con paciente bacilífero se sugiere administrar isoniacida con suplementos de vitamina B6.
DÉBIL	Se recomienda no iniciar el tratamiento de la infección latente en los contactos de los enfermos con tuberculosis multirresistente.
✓	Se debe tomar una actitud activa para valorar y estimular la adherencia durante todo el tratamiento. En los casos de tratamiento con pautas intermitentes se debería adoptar una estrategia de observación directa de la toma de medicación.
✓	Se debe realizar un seguimiento analítico cada dos meses de la función hepática en las personas que reciben tratamiento de infección tuberculosa latente, sobre todo con isoniacida.
DÉBIL	Se recomienda la profilaxis primaria con isoniacida (300 mg/día o 5 mg/kg/día) durante ocho a doce semanas en niños con una edad inferior a 5 años, personas con la infección por VIH o con alteración del sistema inmunitario que han tenido contacto con pacientes con capacidad contagiosa.
Vacunación	
FUERTE	En nuestro entorno, se recomienda no administrar la vacuna BCG de forma sistemática.
✓	Se sugiere la vacunación BCG en personal sanitario o en el que, existiendo un alto riesgo de transmisión de tuberculosis multirresistente las otras estrategias de control no pueden ser implantadas o han fracasado.
✓	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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa transmisible causada por las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, de evolución crónica y caracterizada por la formación de granulomas. Su localización preferente es el pulmón, aunque puede afectar a cualquier órgano. La Clasificación Internacional de Enfermedades le asigna los códigos 010 a 018 para sus diferentes localizaciones. Todos los casos de tuberculosis que cumplan cualquiera de las tres definiciones de sospechoso, probable o confirmado se deberán notificar de forma obligatoria **(anexo 4)**[1].

1.1 Magnitud del problema a escala mundial

La tuberculosis continúa siendo una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en muchos países y un importante problema de salud pública a nivel mundial. Este problema de salud presenta todavía marcadas diferencias regionales y nacionales, a pesar de los progresos logrados en las últimas décadas en la lucha contra esta enfermedad. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2007 ocurrieron unos 9,27 millones de casos nuevos, la mayoría de los cuales se registraron en Asia (55%) y África (31%); en las regiones del Mediterráneo oriental, Europa y América las cifras correspondientes fueron del 6%, 5% y 3%, respectivamente. El número de defunciones estimado fue de 1,7 millones, 456.000 de las cuales en personas con infección por VIH. Sólo en 2007 hubo aproximadamente medio millón de casos multirresistentes, la mayor parte en un grupo de 27 países, 15 de ellos en la región europea de la OMS. La carga mundial de la enfermedad está disminuyendo lentamente y, al menos, tres de las seis regiones de la OMS están en buen camino para alcanzar las metas mundiales de reducción del número de casos y de muertes que se han fijado para 2015[2]. Sin embargo, en los países de renta baja, la tuberculosis es la principal causa de mortalidad por infección entre las personas de 19 a 49 años y constituye alrededor del 25 % de todas las muertes de causa potencialmente evitable. Estos países contribuyen al 95% de los casos de tuberculosis y al 98% de las muertes por tuberculosis[3]. Casi la totalidad de los enfermos de tuberculosis del mundo se concentran en 22 países. Además, el 75% de los casos afectan a la población laboralmente activa de estos países, donde la tuberculosis constituye un grave problema sanitario y económico[4].

En el conjunto de los 53 países de la Región Europea de la OMS, la tuberculosis continúa siendo un problema importante de salud pública, con una amplia variabilidad entre países y un gradiente de incremento de la incidencia de Oeste a Este. La situación es particularmente preocupante en el Este y en algunos países de la antigua Unión Soviética, debido a altas tasas de tuberculosis resistente y multirresistente, el incremento en la incidencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el deterioro socioeconómico y el deficiente desarrollo de los servicios de salud[2].

La tuberculosis infantil constituye el 11% de los casos, es decir, cada año hay cerca de un millón de nuevos casos de tuberculosis en niños. Aproximadamente un tercio fallecerá.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

De nuevo, en los países de renta baja, la proporción de niños con tuberculosis, es más elevada que en los países de renta alta[5-6].

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis* representando un reservorio que seguirá generando casos durante muchos años. En los países de renta baja casi toda la población está infectada y el 80% de las personas infectadas tienen menos de 50 años. Contrariamente, en los países de renta alta, menos de un 20% de la población está infectada y la mayoría de ellos son personas mayores de 50 años[3].

1.2 Magnitud del problema en España

La fiabilidad de las cifras que describen el problema en nuestro país es escasa. Entre las probables causas están que hasta 1995 sólo era obligatoria la notificación numérica de casos de tuberculosis respiratoria y en 1996 y 1997 sólo se notificaron los casos de tuberculosis respiratoria y meníngea. De los datos disponibles se deduce que España tiene una endemia tuberculosa superior a la de los países de su entorno socioeconómico, con excepción de Portugal[7-8]. A partir de la década de los años 80 la situación ha mejorado progresivamente y actualmente la mortalidad se concentra en personas con edades extremas de la vida, inmunodeprimidos, en situación de pobreza extrema y en formas extrapulmonares con un gran retraso en el diagnóstico.

Según datos de la OMS, la tasa de incidencia de tuberculosis (de cualquier localización) en España durante el año 2007 fue de 30 casos por 100.000 habitantes. Esta cifra es superior a la notificada por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (18,4 casos por 100.000 habitantes en el 2006) y a la suministrada por el sistema Europeo de Vigilancia (www.eurotb.org) que en su informe anual de 2006 atribuye una tasa de notificación de 18,3 casos por 100.000 habitantes[2,9-10].

Un estudio reciente realizado a partir de los datos publicados por la OMS (*Global Health Atlas Database*) muestra la evolución de la incidencia, basada en los casos notificados en 52 países europeos desde 1980 hasta 2006. Según las estimaciones analizadas, España ha empeorado su situación en el periodo 1992-2006 y atribuyen el deterioro a la elevada prevalencia de personas con infección por el VIH, adictos a drogas por vía parenteral y la influencia de los movimientos migratorios[11].

Los movimientos migratorios masivos de países con alta endemia de tuberculosis y las condiciones de vida a la que se ven sometidos estos inmigrantes han condicionado un aumento de la enfermedad en muchos países de la Unión Europea. Este aumento se ha producido a expensas de este grupo poblacional, sin que haya evidencia de que este hecho pueda estar afectando a la epidemiología de la enfermedad en la población autóctona. Esta nueva circunstancia requiere incrementar los esfuerzos con programas de control y actividades que aseguren un diagnóstico temprano, disponibilidad de la terapia adecuada, el seguimiento y finalización del tratamiento hasta asegurar la curación, así como acciones dirigidas a poblaciones vulnerables con un alto riesgo de infección o que viven en situaciones desfavorables[1].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1.3 Etiopatogenia de la infección tuberculosa

El agente causal de la tuberculosis pertenece al género Mycobacterium. Es un bacilo fino, inmóvil, no esporulado y positivo a la tinción Gram. El género Mycobacterium comprende más de 100 especies, las especies productoras de la tuberculosis son *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum;* también se incluye *M. microti*, que produce tuberculosis en las ratas y que se usó como vacuna antituberculosa.

Las partículas infecciosas son inhaladas y sólo las más pequeñas escapan de las defensas de superficie de las vías respiratorias y llegan hasta los alveolos pulmonares. A nivel alveolar, los macrófagos consiguen en la mayoría de los casos eliminar las partículas infecciosas por fagocitosis Los bacilos se multiplican en el interior de los macrófagos que, al destruirse y una vez en el espacio extracelular, a través de la vía linfática llegan hasta los ganglios del mediastino y, por la sangre, a numerosos aparatos del organismo. Los bacilos anidan especialmente en órganos con abundante sistema reticuloendotelial y bien oxigenados. La inmunidad adquirida o específica frena la multiplicación de los bacilos, pero no se establece plenamente hasta las 6 a 14 semanas tras la infección[12-13].

Una persona presenta infección tuberculosa latente cuando la infección tuberculosa no progresa a enfermedad; está sana (sin signos o síntomas de enfermedad), pero tiene en su organismo bacilos tuberculosos vivos. Existen individuos en los que la inmunidad específica es insuficiente para evitar el desarrollo de la enfermedad y entre un 10% a un 15% de ellos la desarrollarán a lo largo de su vida. En los dos primeros años aparecen entre el 50% a 80 % de los casos de enfermedad tuberculosa. En la infancia, la enfermedad que se desarrolla dentro de los primeros cinco años tras la infección primaria se denomina tuberculosis primaria. Cuando la enfermedad se produce mucho tiempo después de la primoinfección se denomina tuberculosis posprimaria, secundaria o de tipo adulto. El declive del sistema inmunitario permite el desarrollo de los bacilos procedentes de la primoinfección (tuberculosis por reactivación endógena). También puede ocurrir que la persona reciba nuevas exposiciones abundantes, repetidas o de cepas de especial virulencia del bacilo (tuberculosis por reinfección exógena)[3].

1.4 Transmisión

El ser humano enfermo o infectado es el principal reservorio del bacilo. La fuente de contagio casi exclusiva es la persona enferma de tuberculosis respiratoria (pulmonar, bronquial o laríngea). La transmisión habitual ocurre a partir de una persona afecta de tuberculosis bacilífera que al toser, estornudar, reír, cantar o hablar expulsa partículas de secreciones respiratorias que contienen bacilos. La capacidad de contagio de un enfermo está determinada por la comunicación de sus lesiones con las vías aéreas y es superior en los enfermos que tienen mayor número de microorganismos en sus lesiones y que los eliminan abundantemente con las secreciones respiratorias. Existen factores que aumentan el riesgo de infección, entre los cuales se encuentra la convivencia con un caso contagioso y la edad de las personas expuestas[3].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1.5 Manifestaciones clínicas

La clínica de la tuberculosis pulmonar es inespecífica, los signos y síntomas dependen de la localización y aparecen de forma tardía, en ocasiones cuando el enfermo ya es contagioso. La tuberculosis pulmonar debe sospecharse cuando el enfermo presente un síndrome febril de origen desconocido o tos y expectoración de más de tres semanas de duración, especialmente si es hemoptoica.

Las secuelas pulmonares de carácter crónico tras la curación de la infección aguda son las responsables de la mayor parte del deterioro de la calidad de vida de los pacientes[15].

1.6 Principios diagnósticos

Una vez establecido el diagnóstico clínico de sospecha de tuberculosis, la actitud médica se encamina al diagnóstico radiológico, inmunológico y microbiológico. Este último es el que proporciona la confirmación mediante el aislamiento, la identificación y la sensibilidad de la cepa aislada. La histología o una elevada sospecha clínica y epidemiológica permiten el diagnóstico, en ocasiones sin confirmación bacteriológica. Las pruebas de imagen son bastante sensibles pero poco específicas, siendo especialmente útiles para las formas extrapulmonares. Para el diagnóstico de la infección tuberculosa además de la prueba de tuberculina se dispone actualmente de las técnicas de determinación de gamma-interferón[14].

1.7 Principios terapéuticos

1.7.1 Tratamiento de la enfermedad

La tuberculosis es una enfermedad curable si el tratamiento se realiza durante el tiempo necesario con la toma de los fármacos en número adecuado, de forma regular y a las dosis correctas. El tratamiento general de la tuberculosis se fundamenta en los principios siguientes:

- El uso de fármacos a los que el bacilo sea sensible durante el tiempo suficiente para eliminar toda la población bacilar[16].
- La pauta de tratamiento de los casos no tratados previamente es de seis a nueve meses de duración (dependiendo de características del paciente, de la enfermedad, de su localización y de la evolución con el tratamiento). Consta de una "fase intensiva" de dos meses con cuatro fármacos: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) seguida de una "fase de mantenimiento"de cuatro meses con dos fármacos: isoniacida (H) más rifampicina (R). En la meningitis, la duración es de doce meses[1,16,17].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- La práctica de un antibiograma en todos los casos en los que se haya obtenido un aislamiento de *M. tuberculosis*[1].
- Un tratamiento individualizado de enfermos con resistencias a fármacos antituberculosos[16,18].

Para tratar satisfactoriamente, asegurar el cumplimiento y conseguir la curación de algunos enfermos de tuberculosis se realiza un tratamiento directamente observado en el que se comprueba que la persona toma la medicación[19].

1.7.2 Tratamiento de la infección

En las personas infectadas, se estima que la población bacilar de las lesiones es baja. Por ello la utilización de un fármaco, habitualmente la isoniacida, es suficiente para curar la infección y reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad[20].

1.8 Principios para la prevención

El principal objetivo de la prevención y el control de la tuberculosis es eliminar las fuentes de infección siendo fundamental el diagnóstico precoz y el aislamiento de los casos de afectación respiratoria. La búsqueda activa se debe realizar en los grupos de riesgo que presentan una incidencia media superior a la de la comunidad. El cribado se realiza mediante la prueba de la tuberculina, la radiografía de tórax, la baciloscopia y el cultivo de las secreciones respiratorias[1,7,20]. Se considera que una persona que recibe un tratamiento correcto durante tres semanas deja de ser contagiosa. Mientras exista la posibilidad de contagio, la persona afectada debe permanecer aislada.

Después de diagnosticar un caso de tuberculosis pulmonar o respiratoria se debe realizar un estudio de los contactos, cuyo objetivo es detectar otros enfermos de tuberculosis e identificar y tratar a los infectados para evitar la progresión a enfermedad[1]. El periodo contagiante empieza unos tres meses antes del diagnóstico y la transmisión requiere un contacto estrecho, aunque un contacto ocasional puede también ser suficiente para la transmisión de la infección[21,22]. La isoniacida se emplea también en la prevención de la infección en aquellas personas con la prueba de la tuberculina negativa a pesar de haber estado en contacto con un paciente tuberculoso con capacidad contagiante (bacilífero)[23].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Alcance y objetivos

Esta GPC aborda los aspectos de diagnóstico, tratamiento y prevención tanto de la infección como de la enfermedad tuberculosa pulmonar o extrapulmonar. Para las definiciones relativas a la enfermedad tuberculosa esta GPC ha seguido criterios internacionalmente aceptados y en caso de discrepancia los aceptados en nuestro país. La población diana incluye tanto a personas adultas como a niños de cualquier edad con las situaciones clínicas más comunes. A continuación se detallan aquellas situaciones que no se consideran en el presente documento.

No se han realizado recomendaciones sobre la organización de los servicios de salud, sobre los programas de control o sobre aspectos de vigilancia epidemiológica de la enfermedad, así como tampoco se han incluido recomendaciones para ciertas situaciones o lugares específicos como los viajes en barco o en avión, el control en aduana o los centros penitenciarios, debido a que éstas son sólo aplicables con la participación de los poderes públicos.

Asimismo, las situaciones clínicas complejas que requieren una atención altamente especializada tampoco han sido abordadas en profundidad, como es el caso del manejo específico de: la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana, las personas con otras alteraciones del sistema inmunitario, la tuberculosis en neonatos, las formas raras de afectación tuberculosa extrapulmonar, las recurrencias o la tuberculosis extremadamente resistente. Estos aspectos, ciertamente importantes, son objetivo de otras GPC tanto en nuestro entorno como en el ámbito internacional (**anexo 6**).

El público objetivo al que se dirige esta GPC es todo profesional sanitario que desarrolla su actividad en atención primaria, principalmente médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria, neumología, pediatría, enfermedades infecciosas, medicina interna, medicina preventiva y salud pública, microbiología, enfermería o personal de laboratorio, todos ellos relacionados en algún momento con el paciente con tuberculosis o con el control de la misma en la comunidad. La GPC finalmente también se dirige a pacientes y familiares de pacientes, cuya colaboración es muy importante para el tratamiento y el control de esta enfermedad.

La terminología de la tuberculosis es compleja y a menudo difiere entre distintos documentos y organizaciones. Aconsejamos que se consulte el glosario (**anexo 4**) para los términos empleados en la presente GPC, que además son los aceptados en nuestro entorno.

2.1 Objetivos

Esta GPC pretende establecer un conjunto de recomendaciones para diagnosticar, tratar y prevenir la tuberculosis, basados en la mejor evidencia científica disponible así como en el consenso de expertos en la materia. El objetivo último de estas recomendaciones es reducir la carga de la enfermedad en nuestro entorno a través de una actuación sanitaria estandarizada y de calidad, acorde con las estrategias de salud a nivel nacional para el control de la tuberculosis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3. Metodología

La metodología empleada se recoge de forma detallada en el Manual Metodológico para la elaboración de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud[24].

Los pasos que se han seguido son:

Constitución del grupo elaborador de la GPC: integrado por profesionales de atención primaria y especializada (en medicina preventiva y salud pública, enfermedades infecciosas, medicina general y comunitaria, neumología, pediatría, microbiología y parasitología clínica y farmacología clínica). Estos profesionales fueron contactados a través de las distintas Sociedades Científicas relacionadas con el tema de la GPC. El material para los pacientes ha sido supervisado por varios usuarios del sistema sanitario.

Formulación de preguntas clínicas: se ha seguido el formato PICO: Paciente, Intervención, Comparación y *Outcome* o resultado.

Búsqueda bibliográfica: se ha priorizado la identificación de revisiones sistemáticas (RS) y otros tipos de síntesis crítica de literatura científica como informes de tecnologías sanitarias. Para ello, en una primera fase se ha realizado una búsqueda de otras GPC sobre el tema para comprobar qué RS consideraron para apoyar sus recomendaciones. Las principales GPC utilizadas como fuentes secundarias están recogidas en el **anexo 6**. Posteriormente se han identificado RS adicionales a partir de la fecha de búsqueda de las GPC seleccionadas. En esta primera etapa se han consultado las siguientes bases de datos electrónicas:

- TRIP Database
- NHS National Library of Guidelines
- AHRQ National Guideline Clearinghouse
- Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment (HTA) Database
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- MEDLINE (accedido mediante PubMed)
- EMBASE (accedido mediante Ovid).

Adicionalmente, se consultaron una serie de agencias de evaluación de tecnologías como el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), agencias productoras de GPC como la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), y sociedades internacionales para completar esta fase.

En una segunda fase, se ha realizado una búsqueda ampliada de estudios individuales para actualizar las RS relevantes para contestar las diferentes preguntas de la GPC. Principalmente se han intentado identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales. Se ha respetado la estrategia de búsqueda original de las RS relevantes. Cuando no han estado disponibles, se ha diseñado una estrategia específica para cada una de las preguntas, añadiendo en cada caso filtros validados para la identificación de ECA y

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica: su vigencia no ha sido revisada.

estudios observacionales. En esta fase se han consultado las siguientes bases de datos electrónicas: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (accedido mediante Ovid).

No se ha establecido ningún límite lingüístico a las búsquedas llevadas a cabo, pero principalmente se han considerado estudios en español, inglés y francés. Se ha llevado a cabo una búsqueda desde cualquier fecha (variable según la base de datos considerada) hasta septiembre de 2007, aunque se han identificado estudios relevantes en las revistas biomédicas de mayor impacto durante todo el proceso de elaboración de la GPC.

Metanálisis de los resultados: en algunos apartados en los que la evidencia disponible consta únicamente de varios ECA individuales, se han realizado los correspondientes metanálisis, si disponer de un resultado conjunto se ha juzgado clínicamente relevante y ha sido posible. En aquellos apartados en los que se dispone de una RS y la búsqueda de la literatura ha aportado uno o varios ECA individuales posteriores, se han actualizado los principales metanálsis de la RS aportando un nuevo estimador conjunto, si esto ha sido posible. Todo ello se ha llevado a cabo para los estudios (RS o ECA) de los apartados de tratamiento y prevención Para realizar los metanálisis o la actualización de los mismos se ha utilizado el software de acesso libre RevMan 5 (http://www.cc-ims.net/revman).

Evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones: se ha realizado mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*) con el software de libre acceso del GRADE Working Group, GRADEpro (http://www.cc-ims.net/revman/gradepro/gradepro). Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso del grupo elaborador.

Revisión externa: Los revisores externos han participado en la revisión del segundo borrador (Mayo 2009). Se ha contactado con las distintas Sociedades Científicas implicadas, que además están representadas a través de los miembros del grupo elaborador y revisores externos.

– En www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategias de búsquedas para cada pregunta clínica, fichas de lectura crítica de los estudios seleccionados, tablas de síntesis de la evidencia y tablas de evaluación formal).

La actualización de la GPC está prevista cada tres años sin que se descarte, en caso de ser necesario, una actualización de su versión electrónica más frecuente.

3.1 El sistema GRADE para la formulación de las recomendaciones

Cuando se formulan recomendaciones, el grupo elaborador de la guía debe plantearse hasta qué punto se puede confiar en que llevar a cabo una recomendación conllevará más beneficios que daños. Esta decisión no es sencilla y está influida por múltiples factores que convierten esta etapa en una de las más complejas de la elaboración de una guía.

Los sistemas de formulación de recomendaciones se comenzaron a proponer hace más de dos décadas. Estos sistemas diferenciaban ya inicialmente el nivel de evidencia científica (la adecuación de los diferentes diseños de estudios para contestar a los diferen-

Han trascurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su versión no ha sido revisada.

tes tipos de preguntas) de la fuerza de las recomendaciones. Desde entonces los diferentes sistemas han ido evolucionando e incorporando otros aspectos más allá del diseño de los estudios que hay que tener en cuenta a la hora de formular recomendaciones.

Para clasificar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones se han seguido las directrices del grupo de trabajo GRADE. Este grupo de trabajo intenta establecer un método de elaboración de recomendaciones explícito y transparente, de fácil manejo por los equipos elaboradores de GPC, con el objetivo de superar los inconvenientes de otros sistemas de elaboración de recomendaciones[25].

Las principales etapas que conforman el sistema GRADE se describen a continuación:

A) Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En esta etapa el sistema GRADE recomienda que en la etapa inicial de la formulación de las preguntas clínicas el grupo elaborador establezca de forma explícita las variables de resultado de interés para las preguntas y clasifique su importancia relativa. Se recomienda clasificar su importancia mediante la siguiente escala de nueve puntos:

1-3: Variable de resultado no importante. No se deben incluir en la tabla de evaluación de la calidad o de resultados. Estas variables de resultado no jugarán un papel importante en la formulación de las recomendaciones.

4-6: Variable de resultado importante pero no clave para la toma de decisiones.

7-9: Variable de resultado clave para la toma de decisiones.

La importancia relativa de las variables de resultado se establece mediante consenso.

B) Evaluación de la calidad de la evidencia científica

La evaluación de la calidad se realiza para cada una de las variables de resultado seleccionadas. Por tanto, para una pregunta clínica habrá muy probablemente variables de resultado con diferentes calificaciones de calidad. Inicialmente se debe evaluar la la evidencia científica por el diseño de los estudios y su adecuación para responder a cada tipo de pregunta de la guía. Se valora como "*calidad alta*" los ECA y como "*calidad baja*" los estudios observacionales. No obstante se sugieren una serie de aspectos que pueden disminuir la calidad de los ECA o que la pueden aumentar en el caso de los estudios observacionales. Finalmente, la calidad de la evidencia científica será valorada como alta, moderada, baja o muy baja **(anexo 1)**.

Aspectos que pueden disminuir la calidad de los ECA:

1. **Limitaciones en el diseño o en la ejecución**: como pueden ser la ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado, pérdidas importantes, ausencia de análisis por intención de tratar, finalización del estudio antes de lo previsto por razones de beneficio.
2. **Resultados inconsistentes**: estimaciones muy diferentes del efecto del tratamiento (heterogeneidad o variabilidad en los resultados) en los estudios disponibles sugieren diferencias reales en dichas estimaciones. Éstas pueden deberse a diferencias en la población, en la intervención, en las variables de resultado o en la calidad de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

los estudios. Cuando exista heterogeneidad no explicada de manera razonable la calidad disminuye.

3. **Ausencia de evidencia científica directa**: en el caso de ausencia de comparaciones directas entre dos tratamientos (comparación de cada tratamiento frente a placebo, pero no entre ellos) o la extrapolación de los resultados de un estudio con un determinado fármaco al resto de fármacos de su misma familia en ausencia de un efecto de clase demostrado, también se considera evidencia científica indirecta. Es frecuente que existan grandes diferencias entre la población en la que se aplicarán las recomendaciones y la incluida en los estudios evaluados. Por último, deben ser también valorados los aspectos de la potencial aplicabilidad en nuestro entorno o la validez externa de la evidencia científica disponible.
4. **Imprecisión**: cuando los estudios disponibles incluyen relativamente pocos eventos y pocos pacientes y, por tanto, presentan intervalos de confianza amplios, la evidencia científica se considera de menor calidad.
5. **Sesgo de notificación**: la calidad puede disminuir si se tiene la duda razonable sobre si los autores han incluido o no todos los estudios (por ejemplo, el sesgo de publicación en el contexto de una RS) o si los autores han incluido o no todas las variables relevantes de resultado (sesgo de notificación).

Aspectos que pueden aumentar la calidad en los estudios observacionales:

1. **Efecto importante**: cuando el efecto observado muestra una asociación fuerte (RR > 2 o < 0,5) o muy fuerte (RR > 5 o < 0,2) y consistente, basada en estudios sin factores de confusión. En estas ocasiones se puede considerar la calidad como moderada o incluso alta.
2. **La presencia de un gradiente dosis respuesta.**
3. **Situaciones en las cuales todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido la asociación observada**. En los casos que los pacientes que reciben la intervención de interés presentan un peor pronóstico y, aún así, presentan mejores resultados que el grupo control, es probable que el efecto observado real sea mayor.

C) Graduación de la fuerza de las recomendaciones

La graduación de la fuerza de las recomendaciones es relativamente sencilla pues sólo considera dos categorías: recomendaciones fuertes y recomendaciones débiles **(anexo 1)**.

En las recomendaciones **fuertes** el grupo elaborador confía en que los efectos beneficiosos superan a los perjudiciales o viceversa, que los daños superan a los beneficios. En el primer caso la recomendación es fuerte a favor. En el segundo es fuerte en contra.

Las recomendaciones **débiles** también pueden ser a favor o en contra. Una recomendación es débil a favor cuando el grupo elaborador concluye que los efectos beneficiosos de llevar a cabo la recomendación probablemente superan los perjudiciales, aunque no está completamente seguro. En cambio la recomendación es débil en contra, cuando los efectos adversos probablemente superan a los beneficiosos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Además, existen una serie de factores que hay que tener en cuenta en la graduación de las recomendaciones:

1. **Balance entre beneficios y riesgos**: Para realizar una adecuada valoración del balance entre los beneficios y los riesgos es necesario tener en cuenta el riesgo basal de la población a la que va dirigida la recomendación, y el efecto tanto en términos relativos como absolutos.
2. **Calidad de la evidencia científica**: antes de llevar a cabo una recomendación es necesario conocer la certidumbre sobre la estimación del efecto observada. Si la calidad de la evidencia científica no es alta, a pesar de que la magnitud sea importante, debería disminuir la confianza y por tanto la fuerza con la que se lleve a cabo una recomendación.
3. **Valores y preferencias**: la incertidumbre sobre los valores y las preferencias de la población diana a la cual va dirigida la GPC, será otro de los factores que hay que tener en cuenta. El personal sanitario, el colectivo de pacientes o la sociedad en general deben ver reflejados sus valores y sus preferencias que deberían influir en la graduación de las recomendaciones.
4. **Costes**: a diferencia de otras variables de resultado, los costes son mucho más variables en el tiempo, en distintas áreas geográficas y en función de diversas implicaciones. Así, aunque un coste elevado disminuye la probabilidad de graduar como fuerte una recomendación, el contexto será crítico en la valoración final.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Diagnóstico de la tuberculosis

4.1 Diagnóstico de la infección

Preguntas para responder:

- ¿Cuál es la utilidad de la prueba de la tuberculina para el diagnóstico de infección tuberculosa latente?
- ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen las técnicas de detección de gamma-interferón (IGRA) para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente?

Se considera que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es latente si no presenta signos clínicos, bacteriológicos ni radiológicos de enfermedad activa. En estas personas se ha detectado tradicionalmente la infección por la positividad de la prueba de la tuberculina. Más recientemente han aparecido métodos de detección de infección como los test inmunológicos *in vitro* en sangre, los conocidos como IGRA *(Interferon-Gamma Release Assay)*.

4.1.1 Prueba de la tuberculina

La prueba de la tuberculina se realiza mediante la técnica de Mantoux y es ampliamente utilizada. Sus ventajas son su escaso coste económico y su fácil realización, aunque tiene también inconvenientes. La realización de la prueba de la tuberculina se encuentra detallada en el **apartado 6.2.4** y su interpretación en el **apartado 6.2.5** y en el **anexo 11.**

Calidad MODERADA

La prueba puede presentar falsos positivos debido a la sensibilización del sistema inmune causada por la administración previa de la vacuna BCG o de la exposición a micobacterias no tuberculosas. Una RS de estudios prospectivos (26 estudios con más de 115.000 participantes) mostró que la probabilidad de presentar un resultado positivo (> 10 mm) con la prueba de la tuberculina es de dos a tres veces superior en personas que fueron vacunadas previamente, independientemente del tipo de antígeno empleado para la prueba. Los análisis de subgrupos mostraron que en las personas vacunadas quince o más años antes de la prueba, la vacunación previa no influyó en el porcentaje de positividad. Asimismo, un resultado de la prueba de la tuberculina con un diámetro superior a 15 mm se asoció a infección tuberculosa más que a un efecto de la vacuna BCG[26].

También se pueden obtener falsos negativos en las personas con alteraciones del sistema inmunitario, especialmente en las personas

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

infectadas por el VIH, y aquellas que reciben terapias inmunosupresoras, y también en los casos de infecciones graves por virus o de tuberculosis diseminada[20]. La fiabilidad de la prueba de la tuberculina para la detección de infección tuberculosa en niños menores de 6 meses es menor debido a que el mecanismo inmunitario de respuesta no se ha desarrollado por completo[27].

4.1.2 Detección de gamma-interferón (IGRA)

En estos últimos años han aparecido nuevas técnicas con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la infección tuberculosa latente. Estas técnicas detectan el gamma-interferón producido por las células T previamente estimuladas (sensibilizadas) por antígenos específicos de *M. tuberculosis* como el ESAT-6 (*Early Secretory Antigen Target-6*) y el CFP-10 (*Culture Filtrate Protein 10*) y el TB7.7. Existen dos test comercializados: el QFT (*QuantiFERON TB Gold o QuantiFERON TB Gold in-Tube,* laboratorios Cellestis) y el T-SPOT.TB (de laboratorios Oxford Immunotec, Ltd.). El QFT Gold In-Tube incorpora, además de los dos antígenos citados, un tercero, el TB7.7. El QFT estimula la sangre total incubada con los antígenos y determina por ELISA (pg/ml ó UI/ml) la cantidad de interferón. El T-SPOT.TB requiere separar primero las células mononucleares, estimularlas con los antígenos y hacer la lectura por medio de la técnica del ELISPOT en la cual cada punto representa una célula T secretora de gamma-interferón.

Entre las características que podrían significar una ventaja de los IGRA en comparación con la prueba de la tuberculina figuran una mayor especificidad y menos reacciones cruzadas con la vacunación BCG. Además la interpretación es menos subjetiva y se obtienen los resultados de forma rápida y confidencial. De todos modos los test IGRA tienen un mayor coste y requiere un procesamiento de las muestras en el laboratorio.

Calidad BAJA

En una RS se mostraron los resultados de 38 estudios de diagnóstico para los test IGRA comercializados actualmente[28]. Esta RS consiste en una actualización de una revisión previa que consideró los tests comercializados y no comerciales de IGRA[29]. La RS más actual no consideró los estudios con menos de diez participantes y los que sólo incluyeron participantes con algún tipo de alteración inmunitaria. Para la evaluación de la sensibilidad la población estudiada fue aquella con tuberculosis confirmada. Para la evaluación de la especificidad se estudió la población sana, sin contacto previo conocido o en población de muy baja incidencia de tuberculosis.

La estimación conjunta de la sensibilidad de QFT Gold y QFT Gold in-Tube fue de 0,78 (IC95% 0,73 a 0,82) y 0,70 (IC95% 0,63 a

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

0,78) respectivamente (36 estudios, 2.095 participantes). La de T-SPOT.TB fue de 0,90 (IC95% 0,86 a 0,93). La especificidad conjunta de los tests QFT fue del 0,99 (IC95% 0,98 a 1.0) entre las personas no vacunadas con BCG y de 0,96 (IC95% 0,94 a 0,98) entre las vacunadas (para un total de 16 estudios y 1.624 participantes). Para la técnica de T-SPOT.TB la especificidad fue de 0,93 (IC95% 0,86 a 1.0) en población previamente vacunada. Sólo un estudio incluyó población no vacunada, con una especificidad del 100%. La PT mostró una sensibilidad global en los estudios en que se comparó con los nuevos métodos diagnósticos de 0,77 (IC95% 0,71 a 0,82) en un total de 20 estudios y 1.193 participantes. La especificidad varió de forma muy notable en la población no vacunada 0,97 (IC95% 0,95 a 0,99) o vacunada 0,59 (IC95% 0,46 a 0,73)[28].

La RS previa analizó estudios que incluyeron población inmunodeprimida o con infección por el VIH. Aunque no se comparan los resultados, los resultados muestran que el rendimiento de los tests IGRA es inferior en los pacientes con alteración de la inmunidad. Asimismo, en estos pacientes, la sensibilidad de los tests IGRA fue superior a la prueba cutánea de la tuberculina[29]. Es destacable que algunos de los estudios que han incluido población con infección por VIH, el grado de inmunodepresión fue, en muchos casos, leve[30].

Aunque la evidencia es indirecta para el diagnóstico de infección latente, los tests IGRAs tienen una buena sensibilidad y entre la población que ha sido vacunada una elevada especificidad. La evidencia se basa mayoritariamente en estudios transversales, de pequeño tamaño y con una amplia heterogeneidad en los criterios de inclusión. La evidencia es aún escasa para las personas de elevado riesgo como las de edad avanzada[31] o inmunodeprimidas[32].

Una reciente RS incluyó 59 estudios de los cuales siete fueron realizados en niños. La estimación conjunta de la sensibilidad para el QTF y el T-SPOT.TB fue del 66% y 62% respectivamente, mientras que para la prueba de la tuberculina fue del 55%. En los estudios que proporcionaban esta información, la concordancia entre ambas pruebas fue superior al 50% para los resultados negativos. La población analizada fue heterogénea e incluyeron contactos pediátricos, escolares, hospitalizados, sanos, con y sin vacunación BCG previa, así como población de países de renta alta y baja. El número de personas incluidas en cada estudio también difirió de forma importante. A estas limitaciones se tienen que añadir la dificultad para las extracciones sanguíneas o la ocurrencia de resultados indeterminados en este grupo de edad[29].

Calidad BAJA

Las GPC han propuesto estrategias de diagnóstico en dos etapas, con la utilización de ambos tipos de pruebas de forma secuencial en determinados casos[17,20].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A la vista de los resultados, un resultado negativo de forma aislada en alguna de estas pruebas no debería excluir infección latente en una población propensa a mostrar resultados negativos, como en niños menores de cinco años o personas con inmunosupresión importante. En estos casos las consecuencias de no iniciar un tratamiento si el resultado fuera falsamente negativo podrían ser especialmente graves[33].

Resumen de la evidencia

–	Para el diagnóstico de infección tuberculosa latente no existe una prueba de referencia con un rendimiento idóneo. La prueba de la tuberculina es el test más ampliamente usado, de coste escaso y fácil interpretación.
Calidad MODERADA	La prueba de la tuberculina puede presentar falsos positivos tras la administración de la vacuna BCG o la exposición a micobacterias no tuberculosas. Los falsos negativos pueden presentarse en pacientes con alteración del sistema inmunitario de diferente índole, especialmente los infectados por el VIH y las personas en tratamiento inmunosupresor.
Calidad BAJA	Los IGRA tienen una elevada especificidad, sobre todo en las personas que han recibido la vacuna BCG.
Calidad BAJA	El rendimiento diagnóstico de los IGRA es escaso en las personas de edad avanzada, y aquellas con alteración del sistema inmunitario aunque con una mayor sensibilidad que la prueba de la tuberculina.
Calidad BAJA	El rendimiento diagnóstico de las pruebas de detección de infección latente en niños con una edad inferior a 6 meses, a través de la prueba de la tuberculina o la determinación de gamma-interferón no es óptimo.

Recomendaciones

FUERTE	Para el diagnóstico de infección tuberculosa latente, se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina en todos los casos.
✓	La prueba de la tuberculina debe ser practicada por personal entrenado para evitar errores, tanto en la realización como en la lectura y puede realizarse en niños a partir de los 6 meses de edad.
DÉBIL	En los casos de una prueba de la tuberculina positiva en personas que han recibido vacunación BCG previa (especialmente en los quince años previos) o bien, si ésta ha sido negativa (en personas con inmunosupresión y en niños menores de 5 años) se debe considerar la realización de un test IGRA, como prueba complementaria.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	En aquellos pacientes en los que hay sospecha de que la lectura de la prueba de la tuberculina no va a ser posible, se sugiere realizar un test IGRA y una radiografía de tórax para descartar tuberculosis activa.
✓	Los tests IGRA se deben llevar a cabo en laboratorios con controles de calidad acreditados.

4.2 Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa

Preguntas para responder:

- ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de la enfermedad tuberculosa pulmonar en adultos?
- ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de la enfermedad tuberculosa pulmonar en niños?
- ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los distintos métodos de obtención de muestras para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en adultos y niños?
- ¿Qué rendimiento diagnóstico tiene el examen microscópico del esputo (baciloscopia) y sus diferentes técnicas para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar?
- ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen el cultivo y las diferentes técnicas de detección directa del *M. tuberculosis* en el esputo para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar?
- ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los métodos serológicos para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar?

4.2.1 Diagnóstico clínico y radiológico de la tuberculosis pulmonar

La primoinfección tuberculosa es a menudo asintomática. El primer contacto con el bacilo causa en el organismo dos reacciones inmunológicas diferenciadas en el tiempo: la inmunidad celular protectora y la hipersensibilidad celular retardada. Esta última se manifiesta por la conversión de la prueba de tuberculina, la cual puede persistir positiva, incluso durante toda la vida del individuo.

Tras una exposición al bacilo tuberculoso, el sistema inmunitario de tipo celular de la mayoría de las personas consigue controlar la infección. En las primeras fases del contacto, sólo un 5% de las personas presentan algún tipo de síntomas que son inespecíficos. En ocasiones la hipersensibilidad inicial a las tuberculoproteínas se manifiesta precozmente como un eritema nodoso, habitualmente en la zona anterior de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

la extremidad inferior. También puede manifestarse como una queratoconjuntivitis flictenular[34].

La inhalación del bacilo puede formar el conocido como complejo de Ghon (foco primario de infección y aumento de tamaño de los nódulos linfáticos). Como parte del complejo de primoinfección pueden aparecer nódulos mediastínicos que, dependiendo de la localización, causan síntomas obstructivos. La evolución puede ser hacia la contención de la infección sin enfermedad, hacia la tuberculosis pulmonar, postprimaria o por reactivación. Sólo un 10% de las personas inicialmente infectadas presentan posteriormente una reactivación de la infección o una tuberculosis postprimaria.

No existe una clínica específica de la tuberculosis pulmonar y los síntomas que se presentan tras la primoinfección son principalmente de tipo constitucional y respiratorio. Entre los primeros es frecuente la astenia, la pérdida de peso, la fiebre y las sudoración nocturna. La tos es el síntoma respiratorio más común, acompañándose en ocasiones de expectoración hemoptoica. La dísnea se produce en fases avanzadas si hay una destrucción importante del parénquima pulmonar y el dolor torácico es frecuente cuando hay afectación pleural[34]. En la **tabla 1** se presentan los signos y los síntomas más frecuentes.

Tabla 1. Presentación de la tuberculosis pulmonar primaria y postprimaria

	Tuberculosis primaria pulmonar	Tuberculosis postprimaria (reactivación tuberculosa pulmonar)
Síntomas		
Tos y espectoración	-	+++
Astenia	+	++
Pérdida de peso	+	++
Sudoración nocturna	-	++
Hemoptisis	-	+
Dolor torácico	+	+
Signos		
Fiebre	++	++
Semiología de condensación	-	+
Prueba de la tuberculina	+++	+++
Radiografía de tórax		
Afectación apical	-	+++
Cavitación	-	+++
Afectación de bases pulmonares	++	-
Ensachamiento hilios pulmonares	++	-

+++/++/+/-: gradación de frecuencia, de común (> 50%) a casos aislados.
Adaptado de: Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. Respiration 1998;65(2):97-105 (34).

Existen una serie de factores de riesgo de tipo biológico (genéticos, infección por el VIH, alteraciones de la inmunidad); estilos de vida (hábito tabáquico, alcoholismo u otras toxicomanías); sociales (hacina-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

miento, pobreza, instituciones socio-sanitarias de ingreso crónico) y ambientales (silicosis o asbestosis) que al estar presentes incrementan el riesgo de sufrir tuberculosis. Estas situaciones se deben contemplar en la evaluación de un paciente en el que sospechamos infección o enfermedad tuberculosa.

Una RS (9 estudios, 2.194 pacientes) evaluó la fiabilidad de diferentes signos, síntomas o pruebas iniciales (como la radiografía) en la predicción de tuberculosis activa en un paciente en el momento del ingreso hospitalario, comparada con el diagnóstico microbiológico. Se incluyeron estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. Aunque no se analizaron conjuntamente los resultados de los estudios, la RS muestra que la radiografía de tórax (con infiltrados en campos pulmonares superiores), y la declaración del paciente sobre la positividad de la prueba de la tuberculina, se asociaron fuertemente a un cultivo positivo por *M. tuberculosis*. Entre las características del paciente, la infección por el VIH también se asoció a la positividad del cultivo[36].

Calidad BAJA

Se han publicado numerosos estudios observacionales posteriores que han evaluado el rendimiento diagnóstico de diversos signos, síntomas o la obtención de una radiografía de tórax. En todos ellos la población estudiada fue aquella con sospecha clínica de tuberculosis y el objetivo fue identificar aquellos pacientes bacilíferos a partir de una escala de puntuación con diferentes signos, síntomas y pruebas simples. Los resultados fueron parecidos a la revisión anterior de modo que las alteraciones en la zona apical en la radiografía de tórax mostraron un alto rendimiento diagnóstico en la mayoría de estudios. También se identificaron la disnea y la expectoración como predictores negativos de enfermedad activa, probablemente por asociarse de forma positiva a otras patologías[37-41].

Un estudio retrospectivo mostró que el tiempo de adquisición de la infección hasta el desarrollo de la enfermedad no se asoció de forma significativa a un patrón característico diferenciado para la primoinfección o la reactivación o tuberculosis postprimaria. En los pacientes infectados por el VIH, los hallazgos radiológicos fueron mayoritariamente atípicos[42]. Los resultados fueron parecidos a los de un estudio previo[43].

Calidad BAJA

No se han realizado estudios de suficiente calidad para la evaluación del rendimiento diagnóstico de la tomografía computarizada (TC) en niños con sospecha de tuberculosis o enfermedad tuberculosa confirmada. La información proviene de series de casos que han descrito los hallazgos en determinadas situaciones clínicas. La TC podría detectar con más facilidad ganglios linfáticos intratorácicos, infiltrados y granulomas: hasta en un 60% de los niños con una prueba de la tuberculina positiva, sin síntomas y con una radiografía de tórax dentro de la normalidad, sobre todo en niños con una edad inferior a 4 años. Sin embargo, en estos casos esta técnica no ha demostrado ser capaz de diferenciar la infección de la enfermedad tuberculosa. No hay estudios que relacionen los resultados de la TC, en niños con infección y sin enfermedad aparente, con una confirmación microbiológica de la tuberculosis, ni de la eficacia posterior de un tratamiento. La variabilidad del evaluador y de la definición de hallazgo patológico fueron los principales problemas en los diferentes estudios[44].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Por otro lado en el niño asintomático, el aumento moderado de los ganglios linfáticos pulmonares forma parte natural de la primoinfeccion tuberculosa, y en la gran mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea. Las adenopatías contienen pocos bacilos lo que dificulta la posibilidad de que aparezcan mutantes resistentes a isoniazida[44]. Por tanto, el tramiento en estos casos debe seguir las mismas pautas que las descritas para el tratamiento de la infección tuberculosa latente.

4.2.1.1 Niños

La tuberculosis en los niños tiene algunas particularidades con respecto a la del adulto. La edad en que se produce la infección y el estado inmunitario son los dos factores más importantes que determinan el paso a enfermedad. Como sucede en adultos, la mayoría de los niños inmunocompetentes infectados por *M. tuberculosis* no acabarán enfermando. De todos modos si la infección se produce durante los dos primeros años de vida, la probabilidad de progresión a enfermedad aumenta hasta el 50% con predominio de formas extrapulmonares. El riesgo es menor en los niños entre los 5 y los 10 años de edad.

La inhalación del bacilo puede formar el conocido como complejo de Ghon (foco primario de infección y aumento de tamaño de los nódulos linfáticos). La enfermedad puede aparecer entre los dos y los doce meses de la primoinfección, siendo la forma pulmonar la más común (entre el 60% y el 80% de los casos). Las manifestaciones extrapulmonares son por orden de frecuencia: la linfoadenopatía, la afectación del sistema nervioso central, la pleural, la miliar y diseminada y la esquelética.

La mitad de los niños entre 5 y 10 años pueden estar asintomáticos a pesar de presentar alteraciones en la radiografía de tórax como adenopatías intratorácicas, neumonías segmentadas o calcificaciones. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, disnea, anorexia y falta de desarrollo. La diferencia entre la infección y la enfermedad es difícil en los niños, en parte debido a la anergia en la prueba de la tuberculina. A pesar de estar enfermos, los niños afectos de tuberculosis raramente son contagiantes pues la población bacilar suele ser menor

La tuberculosis por reactivación se presenta generalmente durante la adolescencia, en áreas endémicas de tuberculosis o en personas infectadas por el VIH. Los signos y los síntomas más comunes son pérdida de peso, fiebre, tos productiva, hemoptisis y sudoración nocturna. En la radiografía de tórax pueden identificarse cavidades.

Debido a la dificultad de conseguir la confirmación bacteriológica en la tuberculosis primaria, el diagnóstico de un caso de tuberculosis en el niño en las comunidades de baja endemia se basa en el contacto conocido con un adulto diagnosticado de tuberculosis, la prueba de tuberculina (y/o IGRA) positiva y una radiografía de tórax compatible[5, 45-47].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.2.2 Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis pulmonar

En el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se debe considerar el conjunto de pruebas que se realizan ante una sospecha clínica. Se pueden obtener los valores de rendimiento diagnóstico de cada una de las diferentes pruebas, comparadas con los métodos de cultivo como referencia, pero no se conoce el rendimiento de las pruebas en condiciones de uso habitual, aplicadas conjuntamente.

4.2.2.1 Métodos de obtención de muestras

El objetivo de las técnicas de laboratorio microbiológicas es aislar e identificar los microorganismos causales, así como realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Según los estándares internacionales, en todo paciente (adulto o niño, capaz de producir un esputo) con sospecha de tuberculosis pulmonar deben obtenerse dos y preferiblemente tres muestras de esputo para examen microscópico en tres días consecutivos. Cuando sea posible, al menos una de ellas debería obtenerse a primera hora de la mañana, aunque las recomendaciones vigentes lo aconsejan para las tres muestras de esputo[48].

Las muestras deberían recogerse en recipientes homologados, estériles y adecuadamente identificados. El tiempo entre la obtención y el análisis debe ser el mínimo posible y si excede una hora la muestra debería conservarse en el refrigerador a unos 4 ºC debidamente protegida de la luz[49].

En ocasiones son necesarias técnicas alternativas para obtener muestras adecuadas de secreción respiratoria como la inducción del esputo mediante la nebulización de suero salino hipertónico, el aspirado gástrico o la fibrobroncoscopia. En niños, la dificultad de la obtención de una correcta muestra respiratoria es aún más dificultosa y la norma es que no se dispone de muestra si no es a través de alguno de estos métodos.

Calidad BAJA

Se ha estudiado el rendimiento diagnóstico de diferentes técnicas de obtención de esputo en pacientes en los que no fue posible la obtención de muestra respiratoria. Un solo estudio comparó los resultados del esputo inducido y la broncoscopia frente a la práctica habitual[50]. El estudio, realizado en 101 personas con sospecha radiológica de tuberculosis pulmonar, mostró que la sensibilidad del esputo producido por expectoración espontánea, del esputo inducido y de la broncoscopia fue del 49%, el 52% y el 63% respectivamente, del total de cultivos positivos obtenidos (por cualquier método). La sensibilidad combinada para dos muestras por expectoración fue del 61%. Otros estudios mostraron de forma descriptiva el porcentaje de cultivos con resultado positivo en relación con el total de muestras

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

obtenidas a través de diferentes métodos. Los resultados fueron variables, en gran parte porque la población estudiada fue también heterogénea. Para los esputos inducidos los estudios muestran un intervalo de sensibilidades entre el 87% y el 39%[51-57]. La sensibilidad de la fibrobroncoscopia varió entre un 92% y un 21%[51, 53, 56, 58-68]. Para el aspirado gástrico, la sensibilidad fue en general menor y mostró resultados, respecto a la positividad del cultivo, entre un 40% y un 11%[52, 55, 60-61].

Se han localizado numerosos estudios en los que la población fue exclusivamente pediátrica. Un estudio con 355 niños con diagnóstico clínico-radiológico de tuberculosis con una prueba de la tuberculina positiva mostró que, en los niños de más de 10 años, el esputo por expectoración espontánea tuvo un 52% de cultivos positivos. La obtención de varias muestras de aspirado gástrico en los niños con edad inferior a 5 años, aumentó la sensibilidad, en valores absolutos, en un 6%[69]. Sin embargo, otros estudios mostraron resultados inferiores del aspirado gástrico y que variaron desde un 12% a un 50% de cultivos positivos[70-76]. El rendimiento diagnóstico a través de la obtención de muestras con fibrobroncoscopio fue escaso y varió del 10% al 32% de cultivos positivos[70, 74-75].

Calidad BAJA

Se ha localizado un único estudio realizado en nuestro medio que evaluó el rendimiento diagnóstico del aspirado gástrico en niños[71]. Este estudio prospectivo, controlado y ciego, realizado en 139 niños con sospecha de tuberculosis y edades entre un 1 y 15 años, mostró que la sensibilidad del cultivo procedente del aspirado gástrico fue del 32,6%, mientras que para la baciloscopia fue del 13%.

Calidad MODERADA

4.2.2.2 Examen microscópico-baciloscopia

La baciloscopia o examen microscópico del esputo es ampliamente usado como método diagnóstico de enfermedad tuberculosa pulmonar en países de renta baja y media. En muchos de estos países, la prevalencia de la enfermedad es elevada, por esto los resultados de muchos estudios han mostrado rendimientos diagnósticos muy variables.

Se trata de un método rápido, sencillo de practicar y poco caro. Los métodos clásicos de tinción son el método de Ziehl-Neelsen y el método de Kinyoun que se evalúan con luz natural reflejada o artificial. Otro método muy utilizado es la tinción con auramina y la evaluación con luz ultravioleta, que detecta los bacilos por fluorescencia. Este método de cribado permite el examen de múltiples preparaciones con una mayor rapidez y menor cansancio del observador.

Además, para aumentar la capacidad de detección de cualquier de estos métodos, el esputo ha sido previamente procesado para conseguir una homogeneización y una concentración. La sensibilidad de esta

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

prueba es también mayor en la valoración de secreciones respiratorias (normalmente ricas en bacilos) que no en otras muestras corporales (a menudo paucibacilares), especialmente los líquidos estériles. La sensibilidad de la baciloscopia frente al cultivo es muy variable[49].

Una RS de 45 estudios comparó el rendimiento diagnóstico de las técnicas clásicas (Ziehl-Neelsen y Kinyoun) y de la baciloscopia por fluorescencia frente al cultivo. La calidad y el diseño de los estudios fueron variables, así como los resultados. La heterogeneidad no se valoró numéricamente pero se analizaron los resultados para distintos subgrupos. La sensibilidad de los métodos convencionales varió entre un 0,32 y un 0,94 mientras que para los de fluoroscopia varió entre 0,52 y 0,97 y no se practicó un análisis conjunto. Calidad BAJA

De promedio, los métodos fluoroscópicos mostraron un incremento de un 10% en la sensibilidad, aunque este promedio no fue ponderado por el tamaño del estudio. Globalmente la especificidad fue parecida. Los siete estudios que usaron técnicas de procesamiento del esputo, mostraron un mejor rendimiento diagnóstico pero las diferencias entre los métodos clásicos y fluoroscópicos fueron parecidas. En el único estudio incluido que incorporó pacientes infectados por el VIH, la sensibilidad de la baciloscopia clásica fue del 0,36 y la de la fluoroscopia del 0,76, con una especificidad similar[77]. Posteriormente a esta RS, se ha localizado un estudio que evaluó los métodos clásicos comparados con la fluoroscopia, sin mostrar diferencias entre ellos, con una sensibilidad frente al cultivo del 45% aproximadamente[78].

Existen diversos métodos de procesamiento de la muestra de esputo, diseñados para aumentar la sensibilidad de la detección de bacilos durante el examen microscópico. Una RS de 83 estudios mostró que la técnica de centrifugación junto con cualquier método químico de homogeneización, consigue una sensibilidad superior a la sedimentación. De promedio el incremento fue del 18%, aunque este promedio no fue ponderado por el tamaño del estudio[79]. Se han localizado numerosos estudios con el objetivo de aumentar el rendimiento de las muestras de esputo a través de diferentes técnicas de procesamiento aunque en su conjunto no cambian la dirección del efecto observado en la anterior RS. Calidad BAJA

La OMS clasifica un caso de tuberculosis pulmonar como definitivo cuando se obtiene el resultado de un cultivo positivo a *M. tuberculosis*, y en los países en los que el cultivo no se encuentra disponible de forma rutinaria se define como la presencia de dos baciloscopias positivas[80]. Esta definición refuerza la necesidad de la obtención de tres muestras para el examen microscópico según los estándares internacionales.

Una RS de 37 estudios evaluó el rendimiento diagnóstico de la obtención de muestras de esputo seriadas. El análisis conjunto ponderado de los estudios en los que la prueba de referencia fue el cultivo (20 estu- Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

dios) mostró una sensibilidad para el primer esputo del 53,8%. Con la obtención de la segunda y tercera muestra, la sensibilidad se incrementó de promedio un 11,1% y un 3,1% respectivamente. Los estudios incluidos tuvieron un diseño y una calidad heterogéneas y la revisión agrupó los resultados para aquellos estudios con características más parecidas, aún así, la consideración de positividad de una baciloscopia fue la establecida en cada estudio. El incremento en la sensibilidad varió entre un 2% y un 5% dependiendo de los subgrupos de análisis[81].

4.2.2.3 Métodos de cultivo y detección directa en la muestra clínica

El cultivo positivo a *Mycobacterium tuberculosis* se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de tuberculosis y según la OMS un único cultivo define un caso de tuberculosis. La obtención de una muestra de secreción respiratoria permite realizar una baciloscopia y un cultivo capaces de recuperar las micobacterias. A partir del cultivo se obtiene el perfil de sensibilidad del microorganismo a diferentes antimicrobianos. Clásicamente el cultivo de las muestras se realizaba en un medio sólido, de Löwenstein-Jensen. En este medio de cultivo la mayoría de los resultados se obtienen entre la segunda y cuarta semana, mientras que para un resultado negativo se debe esperar hasta las seis u ocho semanas. Además, el cultivo puede presentar resultados falsos positivos y negativos por contaminación cruzada. Existen métodos de cultivo en medio líquido con el objetivo de aumentar la rentabilidad y obtener resultados en el menor tiempo posible (BACTEC MGIT960, BacTALERT 3D, ESPII).

Se ha localizado un informe de evaluación de tecnologías que evaluó diferentes sistemas de diagnóstico de tuberculosis. Para cada método diagnóstico se realizó una RS y un cálculo conjunto de los resultados de los estudios localizados. El informe incluye una evaluación de los sistemas de cultivo en medio líquido automatizados y los compara con los sistemas sólidos o no automatizados (que incluye un método de cultivo en medio líquido, el BACTEC 460). La revisión localizó 19 estudios de diagnóstico que incluyeran pacientes mayoritariamente con formas pulmonares de enfermedad. Se compararon los porcentajes de falsos negativos de cada uno de los sistemas de cultivo en medio líquido automatizados frente a cultivos en medio sólido y entre ellos, aunque no se realizó una estimación conjunta. Los sistemas en medio líquido redujeron de forma significativa los resultados negativos falsos respecto a los medios sólidos, excepto para el sistema ESP II, que no mostró diferencias. Todos los sistemas en medio líquido, redujeron significativamente el tiempo de detección (entre cinco y diez días) respecto a los medios sólidos[82].

Calidad BAJA

Recientemente se han desarrollado métodos moleculares basados en la identificación de secuencias de ADN específicas de las micobacte-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

rias con el objetivo de aumentar la precisión y obtener resultados en un tiempo mucho menor a la obtención de los resultados del cultivo. La técnica más conocida de amplificación de ácidos nucleicos es la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR), con pruebas comercializadas o con protocolos desarrollados con pruebas no comerciales[83].

Una reciente RS que incluyó 125 estudios diagnósticos evaluó el rendimiento diagnóstico de las pruebas comercializadas de amplificación de ácidos nucleicos comparado con el cultivo para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar a partir de muestras respiratorias. El diseño y la calidad metodológica de los estudios incluidos aportaron una amplia heterogeneidad en los resultados, que se exploró a través de los diferentes subgrupos y con técnicas de metarregresión. La sensibilidad global fue del 0,85 (IC95% 0,847 a 0,86) y la especificidad del 0,968 (IC95% 0,967 a 0,969). Aunque estos métodos tienen como ventaja la rapidez de los resultados, el rendimiento diagnóstico no es del todo deseable. Las pruebas aplicadas en muestras de secreción respiratoria (inducida o a través de broncoscopia) tuvieron un rendimiento significativamente superior a las aplicadas en muestras de esputo. Estos métodos de amplificación de ácidos nucleicos presentan su máximo rendimiento en las muestras con un abundante contenido bacilar[84].

Calidad BAJA

Una RS anterior que incluyó 50 estudios de diagnóstico evaluó los resultados conjuntos de los pruebas de amplificación de ácidos nucleicos por PCR (comercializados o no) en pacientes con baciloscopia negativa. Los autores consideraron que debe prevalecer la prudencia en la lectura de los resultados por su elevada heterogeneidad. La sensibilidad global para los 16 estudios que ofrecieron suficientes datos para su combinación fue del 0,72 y la especificidad del 0,96 respecto a una prueba de referencia (cultivo y/o criterios clínicos). También el método de obtención de la muestra influyó en gran medida en los resultados: la prueba aplicada en muestras obtenidas por expectoración conjuntamente a otros métodos de obtención de secreciones respiratorias tuvo mayor rendimiento que aplicada en esputo sólo[85].

Calidad BAJA

Otras técnicas para detectar la presencia de *M. tuberculosis* de forma precoz son las basadas en la detección de virus específicos que infectan a las bacterias (bacteriófagos). Esta técnica se evaluó en una RS que incluyó 13 estudios de diagnóstico muy heterogéneos entre ellos. La población estudiada fue aquella con sospecha clínica de tuberculosis y la prueba de referencia fue el cultivo de la muestra (en tres estudios incluyeron muestras de localizaciones extrapulmonares). No se analizaron conjuntamente los resultados pero los autores concluyen que estas pruebas tienen, globalmente, una elevada especificidad pero una baja sensibilidad. Por una parte, algunos de los estudios incluyeron el análisis de muestras tras haber iniciado un tratamiento, pudiendo reducir el número de bacilos viables y además en las zonas con una

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

elevada incidencia de micobacterias no tuberculosas, la especificidad se ve reducida[86].

Entre los estudios incluidos en la revisión anterior, se localizó uno realizado en nuestro entorno que incluyó 2.048 muestras respiratorias consecutivas de dos centros, donde se detectó *M. tuberculosis* en 144 de ellas. La sensibilidad de la técnica de detección de bacteriófagos fue del 0,58 (IC95% 0,50 a 0,66) y la especificidad del 0,99 (IC95% 0,99 a 0,99). La sensibilidad se vio incrementada en aquellas muestras con baciloscopias más positivas. Los autores concluyeron que el bajo rendimiento diagnóstico reduce la utilidad de este tipo de pruebas en nuestro medio[87].

4.2.2.4 Otros métodos

También se han ensayado métodos inmunológicos basados en la detección de anticuerpos, antígenos e inmunocomplejos. Se trata de métodos diagnósticos indirectos. Los más evaluados tienen como objetivo la detección de la respuesta humoral (IgG, IgA, IgM) a las micobacterias a través del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay, ELISA).

Una RS incluyó 68 estudios de diagnóstico con métodos inmunológicos comparados con una prueba de referencia que fue el cultivo o la baciloscopia. La RS no ofreció los resultados conjuntos para la sensibilidad y la especificidad debido a que la variabilidad de los resultados fue muy amplia, probablemente debida a las características de los pacientes incluidos y una calidad de los estudios diversa. Así, el intervalo de valores de sensibilidad fue del 10% al 90%, mientras que el de especifidad fue del 47% al 100%. Los autores concluyeron que globalmente el rendimiento diagnóstico es modesto. La sensibilidad fue superior en los pacientes con baciloscopia positiva, mientras que los datos de los estudios en pacientes con baciloscopia negativa fueron escasos. La especificidad fue más elevada en los estudios que incluyeron voluntarios sanos[88].

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	La tos persistente, la fiebre y la existencia de infiltrados apicales o lesiones cavitadas en la radiografía de tórax son sugestivos de tuberculosis pulmonar.
Calidad BAJA	En niños con sospecha de tuberculosis la tomografía computarizada es más sensible que la radiografía para la detección de imágenes con un posible significado patológico, aunque éstas no se han relacionado con una confirmación microbiológica. Esta técnica no es capaz de diferenciar la infección de la enfermedad tuberculosa.
Calidad BAJA	La obtención de un cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra respiratoria se considera diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Esta prueba puede presentar falsos positivos en casos de contaminación cruzada.
Calidad BAJA	En los pacientes, principalmente niños, en los que no se puede obtener una muestra de esputo por expectoración, existen métodos como el esputo inducido, el aspirado gástrico o la fibrobroncoscopia que se han mostrado útiles en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
Calidad BAJA	Aunque el rendimiento diagnóstico de las técnicas clásicas de baciloscopia (Ziehl-Neelsen y Kinyoun) no es óptimo, éste mejora con técnicas de concentración de la muestra y detección por fluorescencia. Se trata de un método sencillo, rápido y económico para la detección de bacilos tuberculosos en las secreciones respiratorias.
Calidad BAJA	Las técnicas de diagnóstico molecular mediante la amplificación de ácidos nucleicos, o de detección de bacteriófagos, tienen una elevada especificidad y proveen resultados con una mayor rapidez en comparación con las técnicas de cultivo, siendo especialmente útiles para el diagnóstico de confirmación de tuberculosis pulmonar. Sin embargo, su limitada sensibilidad no permite descartar la enfermedad, especialmente en muestras con un bajo contenido bacilar.
Calidad BAJA	Los métodos inmunológicos de detección de anticuerpos han mostrado ser de poca utilidad para el diagnóstico de tuberculosis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

FUERTE	Se debe sospechar clínicamente la tuberculosis pulmonar en un paciente con tos de más de dos semanas de duración, expectoración hemoptoica y fiebre de origen desconocido.
FUERTE	A todo paciente con tos persistente de más de tres semanas de duración se debe practicar una radiografía de tórax para descartar, entre otras patologías, la tuberculosis pulmonar.
DÉBIL	En los niños en contacto con un paciente bacilífero y una prueba de la tuberculina positiva con síntomas clínicos y una radiografía de tórax normal se puede considerar de manera individualizada la realización de una tomografía computarizada. En los niños en contacto con un paciente bacilífero y una prueba de la tuberculina positiva sin síntomas clínicos y una radiografía de tórax dudosa se puede considerar de manera individualizada la realización de una tomografía computarizada.
FUERTE	En los pacientes con sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar, se deben obtener al menos tres muestras de secreción respiratoria (esputo), preferiblemente por la mañana, que se deben enviar con la mayor brevedad al laboratorio de microbiología para la realización de baciloscopia, cultivo de la muestra, identificación y pruebas de sensibilidad.
DÉBIL	En los casos en que no se pueda obtener una muestra de esputo, se recomienda la obtención de la muestra a través de la inducción de esputo o bien mediante aspirado gástrico. La fibrobroncoscopia se recomienda en aquellos casos en que los demás métodos no han sido eficaces.
✓	La sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar es suficiente para iniciar tratamiento, sin esperar el resultado del cultivo pero es aconsejable que las muestras de esputo se obtengan antes del inicio del mismo.
DÉBIL	Se recomienda el procesamiento por centrifugación y homogeneización química de las muestras de esputo obtenidas.
DÉBIL	Se recomienda realizar métodos de tinción clásicos además de los métodos de fluorescencia para la evaluación de la baciloscopia del esputo.
DÉBIL	Se recomienda el cultivo en métodos automatizados en medio líquido además de los métodos clásicos en medio sólido.
✓	Las técnicas de diagnóstico molecular o de bacteriófagos se deben considerar como técnicas de apoyo a las técnicas convencionales como la baciloscopia o el cultivo.
DÉBIL	En los casos de una elevada sospecha clínica, hay que considerar la realización de técnicas moleculares de detección directa de muestra conjuntamente con los métodos clásicos de cultivo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

FUERTE	Para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se recomienda no utilizar los métodos de diagnóstico serológico.
✓	Las técnicas de diagnóstico molecular se deben realizar sólo en laboratorios reconocidos y con sistemas de control de calidad acreditados.

4.3 Diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar

Preguntas para responder:

- ¿Cuáles son las características clínicas y radiológicas de la enfermedad tuberculosa extrapulmonar?
- ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los diferentes métodos para el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar (pleural, meníngea, pericárdica, ganglionar, abdominal)?

La mayoría de las formas de tuberculosis extrapulmonar se asocian a una carga bacilar escasa (formas paucibacilares). Por esta razón la baciloscopia es positiva en raras ocasiones y la rentabilidad del cultivo, e incluso de las técnicas de amplificación molecular, suele ser baja. La citología a través de la obtención de una muestra o directamente la biopsia pueden mostrar datos altamente sugestivos de tuberculosis, como la presencia de granulomas caseificantes. Las pruebas de imagen del órgano o sistema que se sospecha afectado también pueden ser de ayuda. Todo ello hace que con frecuencia el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar sea de presunción, basándose en los datos clínicos, radiológicos, anatomopatológicos y de respuesta al tratamiento. En consecuencia se desconoce a menudo la susceptibilidad a los fármacos antituberculosos de la cepa.

Calidad BAJA

La vía de diseminación del bacilo a órganos o sistemas es hematógena o linfática. En el momento del diagnóstico de enfermedad extrapulmonar, el pulmón puede también estar afectado. La obtención de una muestra de esputo para la baciloscopia o el cultivo es esencial para detectar estos casos[35].

Los signos y síntomas más frecuentes en las distintas afectaciones extrapulmonares se enumeran en la **tabla 2.**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 2. Signos y síntomas de la tuberculosis extrapulmonar

	Locales	Sistémicos
Tuberculosis pleural	– Dolor pleurítico. – Derrame pleural unilateral, exudativo, linfocitario.	– Febrícula. – Disnea.
Tuberculosis ganglionar (linfática)	– Adenopatías preferentemente cervicales y supraclaviculares. – Inflamación, dolor, ulceración y supuración del nódulo.	– Síndrome constitucional en personas con infección por el VIH. – Poco frecuente en no infectados por el VIH.
Tuberculosis ósteoarticular	– Osteomielitis, artritis. – Dolor y abscesos en tejidos próximos. – Espondilitis y espondilodiscitis. – Compresión radicular y paraplejia. – Desviación de la columna y deformidades ósteoarticulares.	– Síndrome constitucional poco frecuente.
Tuberculosis del sistema nervioso central (meningitis, tuberculomas)	– Cefalea, signos meníngeos. – Afectación de pares craneales. – Hidrocefalia. – Trombosis de vasos cerebrales e ictus. – Hemiparesia, monoparesia. – Extrapiramidalismo.	– Fiebre. – Anorexia, vómitos, malestar, cambio de carácter. – Confusión, estupor, coma. – Crisis convulsivas.
Tuberculosis pericárdica	– Pericarditis exudativa o constrictiva. – Taponamiento pericárdico.	– Síndrome constitucional. – Hipotensión. – Disnea.
Tuberculosis genitourinaria	– Piuria, hematuria, disuria, polaquiuria, con cultivos convencionales negativos. – Dolor cólico. – Nefritis intersticial. – Epididimitis, hidrocele, prostatitis. – Metrorragia, amenorrea.	– Poco frecuentes.
Tuberculosis gastrointestinal	– Masa abdominal, ascitis. – Úlceras y sangrado digestivo, generalmente de tracto digestivo bajo. – Oclusión intestinal.	– Fiebre, pérdida de peso, diarrea.
Tuberculosis diseminada/ miliar	– Predominan los síntomas sistémicos. Puede haber meningitis acompañante, sobre todo en niños, con su cortejo clínico.	– Malestar, fiebre, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna, debilidad. – Raramente, shock y distrés respiratorio agudo.
Tuberculosis cutánea	– Nódulos recurrentes con signos inflamatorios.	–

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

En la **tabla 3** se presentan los métodos más frecuentemente usados en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar dependiendo de la localización para la obtención de técnicas de imagen, biopsia o cultivo.

Tabla 3. Pruebas diagnósticas sugeridas para cada localización de tuberculosis extrapulmonar

Órgano/sistema	Prueba de imagen	Biopsia	Cultivo	Otras
Pleural	Radiografía simple	De la pleura	Líquido pleural	ADA
Ganglionar/linfática	Radiografia simple y escáner	Del ganglio	Aspirado de ganglio	
Ósea/articular	Radiografia simple y escáner Resonancia magnética	Del lugar afectado	Del absceso paravertebral Líquido articular	
Sistema nervioso central	Escáner cerebral Resonancia magnética	Del tuberculoma	Del líquido cefalorraquídeo	ADA
Pericárdica	Ecocardiograma	Del pericardio	Líquido pericárdico	ADA
Genitourinaria	Urografía Ecografía	Del lugar afectado	Urocultivo Material endometrial	
Gastrointestinal	Ecografía Escáner abdominal	Del intestino	Líquido ascítico	
Cutánea		Del lugar afectado	Del lugar afectado	
Diseminada	Escáner torácico de alta resolución Ecografía abdominal	De pulmón De hígado De aspirado medular	Muestras respiratorias Hemocultivo Urocultivo De aspirado medular	
Peritoneal	Escáner abdominal	Del peritoneo	Asutis o de la biopsia	ADA

Adaptada de: National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2006 (20).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.3.1 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis pleural

Existen diversos pruebas para el diagnóstico de la tuberculosis pleural, que como forma genuinamente extrapulmonar no presenta componente pulmonar, pero es frecuente que en el curso de una tuberculosis pulmonar la pleura se vea afectada. Se han estudiado diversos marcadores biológicos como la adenosina deaminasa (ADA), y diversas interleucinas, entre ellas el gamma-interferón. La detección de gamma-interferón en el líquido pleural se ha mostrado como la la prueba con un mejor rendimiento[89].

La ADA es un enzima implicado en la maduración de las células mononucleares fagocíticas y que se localiza en el líquido pleural infectado por el *M. tuberculosis*. Una RS incluyó 63 estudios de diagnóstico sobre la utilidad de la determinación de ADA en líquido pleural. Los estudios incluidos adolecieron de importantes deficiencias metodológicas: el patrón de referencia fue muy variable y no adecuado en un tercio de los estudios; el espectro de enfermedad incluyó a pacientes seleccionados en el ámbito hospitalario con otras posibles causas de afectación pleural. Aunque los estimadores fueron muy variables, la RS ofrece un resultado conjunto de los estudios. La determinación de ADA en el líquido pleural mostró una sensibilidad del 92% y una especificidad del 90%. Los valores de sensibilidad de los estudios individuales variaron del 47% al 100%, mientras que la especificidad varió del 41% al 100%[90]. Calidad BAJA

Una RS previa que incluyó 31 estudios de diagnóstico calculó la probabilidad de presentar una afectación tuberculosa pleural tras la aplicación del test según la prevalencia de la enfermedad en la población y la estimación de máximo rendimiento diagnóstico obtenido en los estudios. Así, en los países de baja prevalencia (alrededor del 5%) la probabilidad de diagnosticar una tuberculosis pleural tras la determinación de ADA pleural es sólo del 41%. En los países de alta prevalencia (85%) esta probabilidad asciende al 99%[91]. El resultado es parecido a una RS publicada el mismo año que incluyó 40 estudios[92]. No se muestran los resultados de dos revisiones adicionales, una por considerar sólo los estudios realizados en Brasil y una segunda por estar publicada en 1990 y contener estudios que se incluyeron en las posteriores revisiones[93-94].

Un reciente estudio de casos y controles retrospectivo en 197 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural (cultivo o histología) con alta prevalencia de infección por el VIH, determinó el ADA pleural y lo relacionó con el grado de inmunodepresión. La sensibilidad y especificidad del ADA fue del 94% y el 95% respectivamente. El rendimiento del ADA no se alteró según el estado de inmunodepresión, considerando un punto de corte de 50 linfocitos CD4 por microlitro[95].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Las técnicas de detección del gamma-interferón producido por las células T previamente estimuladas (sensibilizadas) por antígenos específicos, para el diagnóstico de tuberculosis pleural han sido objeto de diversos estudios. Una reciente RS incluyó 22 estudios en los que se comparó el rendimiento de las pruebas de detección de interferón con el cultivo o histología del líquido pleural en su mayoría. Los resultados globales de sensibilidad y especificidad fueron 0,89 (IC95% 0,87 a 0,91) y 0,97 (IC95% 0,96 a 0,98) respectivamente. Aunque los resultados fueron variables entre los diferentes estudios, no se encontró una fuente clara de heterogeneidad[96]. Los resultados son similares a una RS previa de 13 estudios, la mayoría incluidos en la RS revisión[91].

Calidad BAJA

La técnica de amplificación del ácido nucleico (NAAT) se ha evaluado en diferentes estudios con pacientes con tuberculosis pleural. Una RS incluyó 40 estudios de diagnóstico de técnicas de NAAT comercializadas o no[97]. La calidad y el diseño de los estudios fueron variables. El resultado conjunto para los tests no comercializados fue muy variable. Los tests comercializados mostraron una sensibilidad conjunta del 62% y una especificidad del 98% aunque también hubo heterogeneidad en los resultados. En todos ellos la prueba de referencia incluyó como mínimo la obtención de cultivo. Estos resultados aportan un valor confirmatorio de tuberculosis pleural aunque un limitado valor para descartar la enfermedad.

Calidad BAJA

4.3.2 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis meníngea

La evaluación de las pruebas de NAAT para el diagnóstico de la tuberculosis meníngea se ha realizado en numerosos estudios. Una RS identificó un total de 49 estudios de diagnóstico, 14 de los cuales evaluaron tests comercializados. La calidad de los estudios fue en general baja; los estudios de tests comercializados eran relativamente recientes aunque la mayoría incluyeron un escaso número de pacientes (inferior a diez). Los resultados en su conjunto, mostraron unos valores relativamente bajos de sensibilidad (71%) con una buena especificidad (95%), todo ello con una importante variabilidad. Los resultados para los test comercializados fueron más homogéneos pero con una sensibilidad menor (56%) y una especificidad del 98%[98].

Calidad BAJA

Un informe de evaluación de tecnologías que evaluó diferentes sistemas de diagnóstico de la tuberculosis incluyó ocho estudios para la evaluación del ADA y los compraró con los resultados obtenidos por cultivo, clínica o histología, aunque en la mayoría de los estudios el espectro de pacientes fue poco representativo. Los resultados fueron

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

muy heterogéneos y la sensibilidad varió entre el 36% y el 100%, mientras que la especificidad varió entre el 63% y el 99%[82].

Un reciente estudio mostró que el rendimiento diagnóstico de las técnicas de IGRA podría ser inferior en la meningitis tuberculosa[99].

4.3.3 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis pericárdica

Una reciente RS evaluó los resultados de los estudios de diagnóstico que evaluaron la validez del ADA para el diagnóstico de la tuberculosis pericárdica. La RS sólo incluyó estudios prospectivos y que evaluaron un valor de corte determinado (40 U/L). Se analizaron cinco estudios, de calidad moderada-alta, cuyos resultados conjuntos mostraron una sensibilidad del 88%, de forma consistente, y una especificidad del 83%. La prueba de referencia fue la identificación del bacilo o la evolución clínica en su defecto[100].

Calidad MODERADA

4.3.4 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis ganglionar

Una RS evaluó los resultados de 49 estudios de diagnóstico para la técnica de NAAT (comercializada o no) en pacientes con tuberculosis ganglionar. Hubo limitaciones importantes en los estudios, derivadas de una gran heterogeneidad de los resultados, que no se analizaron conjuntamente. Se excluyeron aquellos estudios que la prueba de referencia fue exclusivamente clínica. La sensibilidad mostró un rango de valores del 2% al 100% y especificidad del 28% al 100%. Los estudios que evaluaron tests comerciales tuvieron un rendimiento superior, aunque no se compararon los resultados[101].

Calidad BAJA

4.3.5 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis abdominal

La determinación de la ADA en el líquido ascítico se ha usado también en el diagnóstico de tuberculosis abdominal. Una RS que evaluó el rendimiento diagnóstico de la determinación de ADA en líquido ascítico incluyó estudios prospectivos en pacientes con tuberculosis peritoneal

Calidad MODERADA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

con diagnóstico microbiológico (baciloscopia o cultivo) y/o histológico. Se analizaron cuatro estudios que determinaron el ADA a través del método de Gusti (con diferentes puntos de corte), dos de ellos realizados en nuestro entorno. Estos estudios incluyeron, en su conjunto, 50 pacientes (19%) con tuberculosis peritoneal, siendo los demás casos de ascitis debidos a otras patologías. Los estudios individuales evaluaron el rendimiento diagnóstico para diferentes puntos de corte obteniendo valores de sensibilidad del 100% y de especificidad del 97%. El análisis conjunto de los estudios mostró que la máxima sensibilidad y especificidad se obtuvo con la determinación del ADA con un punto de corte > 39 UI/l, con resultados homogéneos. Aunque la técnica de determinación de ADA en el líquido ascítico podría evitar exploraciones agresivas como la laparoscopia, los falsos positivos pueden ser debidos a patologías graves, como diferentes tipos de neoplasias[102].

4.3.6 Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis extrapulmonar de diferentes localizaciones

Se han evaluado métodos diagnósticos indirectos como la evaluación de la respuesta humoral (detección de inmunoglobulinas) a las micobacterias. Una RS que incluyó 21 estudios mostró una elevada variabilidad en el rendimiento de estas pruebas y los mismos autores concluyen que no hay suficiente evidencia para justificar su uso[103].

Calidad BAJA

La técnica de detección de bacteriófagos se evaluó en una RS (13 estudios) con resultados muy heterogéneos. Aunque no se aportó un resultado conjunto, los autores concluyeron que estas pruebas tienen, globalmente, una elevada especificidad pero una baja sensibilidad[86]. El único estudio de la RS que evaluó muestras exclusivamente extrapulmonares mostró una sensibilidad y especificidad global, respecto al cultivo en medio líquido, del 90,9% y del 88% respectivamente[104].

Calidad BAJA

4.4 Notificación de los casos de tuberculosis

Todos los casos de tuberculosis (casos sospechosos, probables o confirmados) se deberán notificar de forma obligatoria **(anexo 4)**. El profesional clínico realizará la notificación tan pronto como sea posible dentro de la primera semana del diagnóstico.

Ningún caso tratado previamente será declarado de nuevo si no han pasado al menos doce meses desde la última vez que recibió tratamiento completo antituberculoso **(anexo 4)**.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	Los signos y síntomas de la tuberculosis de localización extrapulmonar son menos aparentes que las formas pulmonares y el diagnóstico es a menudo tardío. La afectación pulmonar concomitante es frecuente.
Calidad BAJA	El diagnóstico de confirmación se obtiene con la obtención de una muestra adecuada del lugar afectado, si es necesario a través de biopsia o punción-aspiración con aguja fina, para el análisis histológico, la baciloscopia y el cultivo de la misma.
Calidad BAJA	Las distintas técnicas, como la detección de adenosina deaminasa (ADA), de bacteriófagos, de gamma-interferón o las técnicas de amplificación de ácido nucleicos (NAAT), tienen en su conjunto una sensibilidad subóptima y una elevada especificidad para el diagnóstico de tuberculosis en distintas localizaciones extrapulmonares.

Recomendaciones

✓	Es necesario un alto grado de sospecha clínica para no retardar el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.
✓	Se debe valorar siempre la posibilidad de tuberculosis extrapulmonar en un paciente que presenta un síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida de peso), fiebre, sudoración nocturna con signos y síntomas de afectación orgánica local y que presenta una alteración de la inmunidad o ha sufrido una tuberculosis pulmonar.
FUERTE	Se recomienda obtener, siempre que sea posible, una muestra adecuada del lugar afectado, si es necesario a través de biopsia o punción-aspiración con aguja fina, para el análisis histológico, la baciloscopia y el cultivo de la misma.
✓	Es aconsejable depositar la muestra obtenida en un recipiente seco y enviar al laboratorio la muestra para su procesamiento, con la mayor brevedad posible. No se debe guardar toda la muestra en formol dado que puede destruir los bacilos.
FUERTE	Se recomiendan distintas pruebas de imagen, dependiendo del órgano o sistema afectado, para el diagnóstico de sospecha de tuberculosis extrapulmonar. Además, se debe realizar siempre una radiografía de tórax para descartar el componente pulmonar.
FUERTE	Además del estudio microbiológico e histológico de la muestra, se recomienda realizar alguna técnica de diagnóstico rápido en aquellos casos en los que el inicio de un tratamiento deba ser precoz, como en los casos de meningitis tuberculosa o tuberculosis diseminada grave.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.5 Diagnóstico de las resistencias a los fármacos antituberculosos

Preguntas para responder

- ¿Qué rendimiento diagnóstico tienen los diferentes métodos para el diagnóstico de la resistencia a los fármacos antituberculosos?

El desarrollo de resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos representa un serio problema para el control global de la enfermedad. Esto es especialmente preocupante ante la aparición y diseminación de cepas con resistencia a múltiples agentes antituberculosos en los últimos años. Según la OMS, en 2006 existieron cerca de medio millón de casos nuevos de tuberculosis resistente, al menos, a la isoniazida y rifampicina (multirresistencia o MDR-TB). Además, han surgido cepas con resistencia añadida a las fluoroquinolonas y a algún fármaco inyectable de segunda línea. Estas cepas extremadamente resistentes (XDR-TB) han sido notificadas en 45 países, siendo los más pobres donde existe una mayor incidencia. No obstante, los grandes flujos migratorios actuales, constituyen también una amenaza creciente en los países más desarrollados. Por todo ello, es fundamental conocer las tasas de resistencia de la tuberculosis y su evolución a nivel mundial[105].

La tuberculosis resistente puede darse tanto en pacientes nuevos (resistencia primaria) como previamente tratados (resistencia secundaria). En los pacientes que no han recibido tratamiento previo la resistencia es adquirida directamente por contagio a partir de otros enfermos portadores de la misma. En el segundo caso la resistencia se desarrolla en el curso de tratamientos inadecuados, ya sea por una mala adherencia, errores en el tratamiento e incluso malabsorción intestinal. También influyen factores como la falta de acceso al tratamiento o el mal estado de los fármacos, derivados de la pobreza en países de renta baja. Desde el punto de vista clínico, la resistencia se sospecha en todo caso de fracaso del tratamiento inicial o de recaída tras completar el mismo[105].

Hay diversos métodos de estudio de la sensibilidad a los fármacos antituberculosos. El método clásico (fenotípico) es el de las proporciones en medio sólido según el número de unidades formadoras de colonias que crecen en un medio con el/los fármacos estudiados y en un medio control. Se considera que una cepa es resistente cuando el 1% del inóculo de la población bacteriana en estudio es resistente a una concentración prefijada de un determinado fármaco[106].

Calidad BAJA

Los métodos automatizados basados en medios de cultivo líquido (MGIT960, MB/BacT ALERT 3D y VersaTREK) constituyen actual-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

mente la opción más utilizada por su rapidez y fiabilidad. Aunque las pruebas de sensibilidad fenotípicas se pueden realizar directamente a partir de una muestra clínica con baciloscopia positiva, se aconseja llevarlas a cabo sobre cultivos puros de *M. tuberculosis*. Estos métodos detectan correctamente la multirresistencia a la isoniacida y rifampicina aunque hay una cierta variabilidad entre los diferentes laboratorios respecto a la detección de resistencias para otros fármacos de primera linea como la pirazinamida, el etambutol o la estreptomicina. Por otro lado, la detección de resistencia a los fármacos de segunda línea es particularmente difícil ya que no se dispone de criterios estandarizados de evaluación e interpretación[80, 106-107]. En la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados, se realizan las pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea en todos los aislamientos iniciales de cada paciente con tuberculosis.

Calidad
BAJA

Más recientemente se han desarrollado métodos de detección rápida de la resistencia a partir de la muestra clínica. Presentan, frente a los métodos convencionales mediante cultivos, ventajas en aspectos clave como el tiempo de detección (dos a cuatro días a partir del cultivo). Entre estos métodos se encuentran la detección de bacteriófagos, siendo los métodos LRP (*luciferase reporter phage assay*) y el MAB (*mycobacteriophage-based assay*) los que han mostrado mayor utilidad clínica[109-110]. Estos métodos detectan correctamente la resistencia a la rifampicina pero el rendimiento para la detección de resistencias a la isoniacida, el etambutol, la estreptomicina y la pirazinamida es muy variable. En la actualidad, las técnicas moleculares basadas en la detección de una o varias mutaciones genéticas relacionadas con la resistencia fenotípica parece ser la mejor alternativa para la determinación rápida de la resistencia a los fármacos antituberculosos, sobre todo para la rifampicina, que es un marcador de multirresistencia. Estos métodos no conllevan una especial complejidad, son rápidos y poseen un elevado rendimiento diagnóstico. El principal inconveniente de los métodos moleculares es que no se conocen todas las mutaciones genéticas relacionadas con las resistencias a los fármacos de primera línea y menos aún a los de segunda línea[107].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

–	La aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos puede afectar a cualquier paciente y es un problema de salud pública cada vez más frecuente.
–	Los métodos automatizados en cultivo líquido son los más usados en los países desarrollados para la detección de resistencias a fármacos antituberculosos de primera línea.
–	Se carece de criterios estandarizados de evaluación e interpretación para las pruebas de sensibilidad a los fármacos de segunda línea.
Calidad BAJA	Los métodos de determinación rápida en muestra clínica poseen un elevado rendimiento para el diagnóstico de resistencia a la rifampicina y se usan para la detección precoz de multirresistencia.

Recomendaciones

✓	Se sugiere realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea en los aislamientos iniciales de todos los pacientes con tuberculosis.
DÉBIL	Se recomienda realizar inicialmente el estudio de sensibilidad con métodos de determinación rápida, que deben ser complementados con métodos clásicos o fenotípicos, en aquellos casos con un elevado riesgo de una posible resistencia a los fármacos antituberculosos como en las personas procedentes de países de alta endemia o en los retratamientos.
✓	Las pruebas de sensibilidad para los fármacos de segunda línea se deben realizar si se detecta resistencia microbiológica o se sospecha resistencia clínica a los fármacos de primera línea, como en el caso de fallo en la respuesta inicial al tratamiento o tras recaída una vez completado el mismo.
✓	Los estudios de sensibilidad se deben llevar a cabo en laboratorios con controles de calidad acreditados.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. Tratamiento de la tuberculosis

5.1 Tratamientos antituberculosos disponibles

En nuestro país se pueden hallar diversos fármacos comercializados con actividad antituberculosa. En España no se dispone de la rifapentina que es un derivado semisintético de la rifamicina. Además, otros principios activos como algunas fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), aminoglucósidos (amikacina), o el linezolid, se encuentran disponibles con otras indicaciones de comercialización.

Los fármacos que se comercializan en nuestro país con indicación para el tratamiento de la tuberculosis son:

- Isoniacida
- Rifampicina
- Pirazinamida
- Etambutol
- Estreptomicina
- Otros agentes: otras rifamicinas, quinolonas, protionamida, ácido paraaminosalicílico, linezolid.

Las principales características de estos fármacos se describe a continuación[111-114]:

Isoniacida

La isoniacida posee una marcada actividad bactericida frente a los microorganismos en rápida división. Actúa específicamente sobre el complejo *M. tuberculosis* y algunas micobacterias no tuberculosas. Carece de actividad sobre otras bacterias, hongos y virus. La acción primaria de la isoniacida es la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos de la membrana de las micobacterias. Penetra con facilidad en la célula y por ello actúa sobre los bacilos intracelulares. El pH del medio no altera la acción farmacoterapéutica de la isoniacida y por ello posee la capacidad de actuar sobre granulomas caseificantes y cavernas tuberculosas.

La isonicida posee una rápida absorción oral y aproximadamente a las 3 h consigue una concentración plasmática eficaz que se sitúa entre los 1 y 2 microgramos/ml. Debido a su bajo peso molecular se distribuye rápidamente en los líquidos cerebroespinal, pleural y ascítico así como en los órganos y tejidos. Cruza con facilidad la barrera placentaria y la concentración en la leche materna es parecida a la plasmática. El metabolismo es principalmente hepático por acetilación y dependiendo de la capacidad de acetilación, determinada genéticamente, el tiempo de semivida puede variar entre 1 y 6 h. Ello no altera de forma significativa la efectividad de la isoniacida, pero puede aumentar las concentraciones plasmáticas y por tanto incrementar sus efectos tóxicos. Hasta el 95% de la dosis de isoniacida se elimina por orina en la primeras 24 h y una pequeña cantidad por heces.

Los principales efectos adversos son hepáticos y en menor medida los que afectan al sistema nervioso. Los efectos hepáticos se pueden manifestar como una elevación de las

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

enzimas hepáticas autolimitada en cualquier momento del tratamiento y principalmente durante los cuatro primeros meses (10% a 20% de los casos). La neuropatía periférica se relaciona con la dosis y afecta principalmente a pacientes con cierta predisposición (malnutrición, alcoholismo, diabetes, infección por el VIH, insuficiencia renal) (2%). Para evitar este efecto, las presentaciones farmacológicas son, a menudo, en combinación con piridoxina (Vitamina B6). Las personas con una capacidad acetiladora lenta también presentan un mayor riesgo. El responsable de la hepatotoxicidad es el metabolito de la isoniacida. Más raramente puede causar reacciones hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia), reacciones de hipersensibilidad (hasta un 20% pueden presentar anticuerpos antinucleares a veces con manifestación cutánea.

Rifampicina

La rifampicina bloquea la proliferación de muchas bacterias gram-positivas y gram-negativas, además posee actividad bactericida para los microorganismos en rápida división pero también sobre los que se encuentran en fases de división intermedia o lenta por lo que tiene capacidad esterilizadora. Su principal mecanismo de acción es sobre la enzima RNA polimerasa de las bacterias. Actúa sobre las bacterias intracelulares y extracelulares. Pequeñas mutaciones en los microorganismos sensibles pueden dar lugar a cepas resistentes con cierta facilidad. Es un componente esencial de toda pauta terapéutica de corta duración.

La rifampicina presenta una rápida absorción por vía oral que se reduce considerablemente (hasta un 30%) si se administra junto con la comida. Se distribuye ampliamente en órganos y tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica. La concentración en el líquido cefalorraquídeo alcanza hasta un 20% de la concentración plasmática, pudiendo aumentar en caso de inflamación meníngea. El metabolismo es principalmente hepático, mediante desacetilación, dando lugar a su metabolito activo. El tiempo de semivida tras administración oral repetida es de 2 a 3 h, la cual es superior en pacientes con disfunción hepática. Es un potente inductor enzimático del complejo P450 (1A2, 2C9, 2C19 y 3A4). La eliminación principal es por la bilis, y hasta un 30% se elimina por vía renal.

Las reacciones cutáneas pruriginosas con o sin *rash* asociado se producen hasta en un 6%, son generalmente autolimitadas y pocas veces son reacciones graves de hipersensibilidad. Las reacciones gastrointestinales consisten en náuseas, anorexia y dolor abdominal que en raras ocasiones son severas. Puede causar elevaciones transitorias de la bilirrubina y en combinación con isoniacida la hepatotoxicidad es más frecuente. Se ha descrito trombocitopenia y síndrome pseudogripal durante la pauta de tratamiento intermitente. Típicamente causa una coloración anaranjada de los fluidos corporales (esputo, orina, lágrimas, etc.) que se debe advertir al paciente.

Pirazinamida

La pirazinamida es un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis. Actúa principalmente sobre los microorganismos de división lenta y en medio ácido y por tanto sobre los bacilos residentes en los macrófagos. El mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque podría consistir en la inhibición de la síntesis del ácido micólico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Presenta una rápida absorción oral y amplia distribución por los órganos y tejidos así como por el líquido cefalorraquídeo, donde alcanza concentraciones parecidas a las plasmáticas. El metabolismo es hepático, mediante los procesos de hidrólisis (produciendo un metabolito activo) e hidroxilación. El tiempo de semivida es de 9 a 10 h, pudiendo ser superior en pacientes con insuficiencia renal. En las primeras 24 h el 70% del producto se elimina por la orina, en forma de metabolitos o como principio activo inalterado.

El principal efecto adverso de la pirazinamida es la hepatotoxicidad, que se relaciona con la dosis. Con el uso de dosis habituales (25 mg/kg) la frecuencia de hepatotoxicidad es inferior al 1%. Es también causa frecuente de poliartralgias e hiperuricemia asintomática aunque en raras ocasiones requiere el ajuste de dosis o la suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos son las náuseas, anorexia o *rash* cutáneo.

Etambutol

El etambutol se considera un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis y es incluido en las fases iniciales de muchas pautas dado que suprime la proliferación de los bacilos resistentes a isoniacida. Las resistencias al etambutol se desarrollan con mucha lentitud. Su mecanismo de acción radica en la alteración de la biosíntesis de la pared celular de los bacilos.

El etambutol presenta una rápida absorción por vía oral, presentando concentraciones terapéuticas en las primeras 2 a 4 h de su administración. Un 75% del producto se elimina de forma inalterada por la orina en las primeras 24 h. El tiempo de semivida es de unas 2 a 4 h.

El principal efecto adverso del etambutol es la neuritis óptica con una disminución de la agudeza visual o una reducida discriminación de los colores que puede afectar a uno o los dos ojos. Se trata de un efecto relacionado con dosis diarias superiores a 15 mg/kg. Una pauta intermitente podría reducir la probabilidad de presentar este efecto. Los pacientes que inician una pauta con etambutol deben realizar un test de agudeza visual y de discriminación de colores que se debe monitorizar mensualmente si el tratamiento presenta una duración superior a dos meses, a altas dosis o en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal. Raramente el etambutol puede producir reacciones cutáneas. En los niños, durante los dos primeros meses se pueden administrar dosis de etambutol de 15 a 25 mg/kg al presentar niveles plasmáticos inferiores del fármaco[115]. En niños pequeños que no colaboran en la exploración se pueden realizar potenciales visuales evocados[116].

Estreptomicina

Fue el primer fármaco activo que se empleó para el tratamiento de la tuberculosis. La aparición de otros fármacos eficaces por vía oral y el tratamiento combinado permitieron reducir su utilización.

Otros agentes antituberculosos

Existen otros agentes con actividad frente a *M. tuberculosis*, cuyo uso se limita en combinación con otros agentes de primera línea y en sustitución de aquellos que no se han

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

demostrados eficaces. Tienen un mayor toxicidad y su coste es muy superior al de los fármacos anteriormente descritos, y con excepción de las fluoroquinolonas, su actividad frente a *M. tuberculosis* es muy inferior a la de los fármacos de primera línea. Con el uso de estos fármacos pueden aparecer resistencias con facilidad y por tanto requieren un mayor control por parte de un especialista.

Otras rifamicinas

Son un grupo de antimicrobianos especialmente efectivos en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias y en todas ellas el principal mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de RNA en organismos procariotas. Habitualmente se consideran agentes antituberculosos en ciertas situaciones, especialmente por intolerancia a la rifampicina o en pacientes en tratamiento con antirretrovirales por su menor capacidad de presentar interacciones farmacológicas. La rifabutina presenta también una rápida absorción oral y se localiza preferentemente en órganos y tejidos debido a su elevada lipofilia. Su metabolismo es principalmente hepático y la eliminación tanto renal como por la bilis. El tiempo de semivida promedio es elevado, de 45 h. La capacidad de inducción de enzimas hepáticas es muy inferior a la de rifampicina. La rifabutina puede ser causa de neutropenia severa (hasta 2%) sobre todo en dosis elevadas, con la pauta diaria y en pacientes infectados por el VIH. En combinación con antimicrobianos macrólidos u otros fármacos con capacidad para reducir la eliminación de rifabutina, ésta puede ser causa de uveítis. Al igual que con la rifampicina, la rifabutina se asocia a incrementos asintomáticos de las enzimas hepáticas y en menos de un 1%, con hepatits clínica. Puede ser causa también de efectos gastrointestinales, reacciones cutáneas, poliartralgias, pseudoictericia y síndrome pseudogripal. Causa también una coloración anaranjada de los fluidos corporales.

Las **quinolonas**, sobre todo la moxifloxacina y la levofloxacina tienen actividad bactericida contra el *M. tuberculosis*. Las resistencias que aparecen a las quinolonas son de tipo cruzado y abarca toda la clase de estos antimicrobianos. Por ello se han utilizado sólo en combinación con otros agentes y en los esquemas terapéuticos en que no se pueda utilizar la pauta inicial estándar.

La **protionamida**, similar a la etionamida, es un fármaco bacteriostático que se ha usado principalmente en los casos en que otros fármacos han sido ineficaces o están contraindicados. Puede presentar resistencia cruzada con la isoniacida.

La **cicloserina** es otro fármaco con actividad contra el *M. tuberculosis*, sobre todo en medio alcalino. No presenta resistencias cruzadas con los demás agentes antituberculosos y su uso se limita al tratamiento en combinación cuando los compuestos considerados de primera línea son ineficaces.

El **ácido paraaminosalicílico (PAS)** tiene una acción bacteriostática específica sobre el *M. tuberculosis*. La aparición de cepas muy resistentes a este fármaco y la incorporación de nuevos agentes eficaces en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar han reducido prácticamente su uso.

La experiencia clínica con el **linezolid** es muy limitada pero presenta una elevada actividad *in vitro* contra diversas micobacterias.

En la tabla 4 se presenta la clasificación de los fármacos antituberculosos adoptada de la OMS[107].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ésta vigente no ha sido revisada.

Tabla 4. Clasificación de los fármacos antituberculosos

Grupo	Fármaco (abreviatura)
Grupo 1. Antituberculosos ORALES de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E)
Grupo 2. Antituberculosos INYECTABLES	Estreptomicina (S), kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm)
Grupo 3. Fluoroquinolonas	Moxifloxacino (Mfx), gatifloxacino (Gfx), levofloxacino (Lfx)
Grupo 4. Antituberculosos orales bacteriostáticos de segunda línea	Protionamida (Pto), etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido p-aminosalicílico (PAS)
Grupo 5. Otros fármacos (potencialmente útiles de eficacia no demostrada)	Clofamicina (Cfz), linezolid (Lzd), claritromicina (Clr), tiazetazona (Th), amoxicilina-clavulánico (Amx/Clv)

5.2 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pulmonar

Preguntas para responder:

- En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis pulmonar, ¿cuál es la duración óptima del tratamiento antituberculoso?
- En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis pulmonar, ¿las pautas intermitentes son tan eficaces como las pautas diarias?
- ¿Los fármacos antituberculosos administrados en combinación a dosis fijas son tan eficaces como la administración de fármacos individuales en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar?
- En pacientes con tuberculosis pulmonar, ¿las pautas que incluyen rifabutina son tan eficaces como las pautas con rifampicina?
- En pacientes con tuberculosis pulmonar, ¿son eficaces los corticosteroides añadidos al tratamiento antituberculoso?
- ¿Existen otros tratamientos, farmacológicos o no farmacológicos, que sean eficaces para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.2.1 Tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea

Todo facultativo que atienda a una persona con tuberculosis debería ser capaz de prescribir un régimen de tratamiento estandarizado apropiado, conseguir un correcto cumplimiento y realizar el apropiado seguimiento[48]. En países de baja endemia como el nuestro es cada vez más frecuente que el médico carezca de la experiencia suficiente para realizar un correcto tratamiento y seguimiento. En estos casos es preferible que el manejo del paciente se lleve a cabo en unidades de atención especializada.

Los principios básicos del tratamiento de una persona con tuberculosis, o en la que se sospecha tuberculosis, son los mismos en todos los países. En primer lugar, el diagnóstico se debe establecer rápidamente y con exactitud, en segundo lugar se deben utilizar aquellas pautas estandarizadas que han mostrado ser eficaces y finalmente la respuesta al tratamiento debe monitorizarse. El diagnóstico preciso y el tratamiento son elementos clave de las estrategias de salud pública para el control de la tuberculosis[48].

El objetivo principal de todo tratamiento antituberculoso es eliminar el bacilo rápidamente y evitar la aparición de resistencias[117]. Las primeras pautas que fueron eficaces en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se establecieron a principios de la década de 1950 con la combinación de isoniacida, estreptomicina y ácido paraaminosalicílico (PAS)[118]. Posteriormente el etambutol sustituyó al PAS[119]. Los ensayos posteriores tuvieron el objetivo de reducir la duración de las pautas combinadas iniciales que tenían una duración de 18 a 24 meses. El primer gran ECA multicéntrico realizado en la década de los años 70 mostró que la combinación de rifampicina o pirazinamida con un tratamiento de estreptomicina e isoniacida aumentaba la proporción de pacientes con esputo negativo a los dos primeros meses de tratamiento y reducía significativamente las recidivas[120].

Posteriormente se estableció que una pauta de nueve meses con isoniacida y rifampicina suplementada durante los dos primeros meses con etambutol o estreptomicina conseguía unas recidivas del 1% a los tres años. El ECA mostró buenos resultados con suplementación durante sólo dos meses[121]. Un ECA posterior mostró que el etambutol era tan eficaz como la estreptomicina[122]. Finalmente un ECA mostró que añadir pirazinamida (con etambutol o estreptomicina) durante los dos primeros meses a una pauta de isoniacida y rifampicina conseguía reducir la duración del tratamiento a seis meses, con resultados similares a una pauta de nueve meses[123].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una RS (7 ECA, 4.100 pacientes) mostró los resultados de los estudios que compararon una pauta de tratamiento corta, de duración inferior a seis meses, con otra pauta más prolongada en tuberculosis pulmonar. Las recurrencias al año para los tratamientos de dos meses fueron superiores (OR 6,1; IC95% 2,19 a 17,01) en comparación a pautas más prolongados; las recurrencias también fueron superiores para los tratamientos de tres meses y cuatro meses de duración respecto a pautas más prolongadas (OR 3,7; IC95% 2,4 a 5,6 y OR 3,6; IC95% 1,7 a 7,8 respectivamente). Un solo ECA comparó las recurrencias en una pauta de cinco meses frente a otra más prolongada sin mostrar diferencias significativas. No hubo diferencias entre pautas cortas frente a más prolongadas para efectos adversos que requieren cambios o interrupción del tratamiento[124].

Calidad MODERADA

Posterior a la anterior RS se localizó un ECA (1.355 pacientes) realizado en Asia y África, en el que dos pautas de ocho meses de duración (con una fase intensiva de dos meses, diaria o intermitente, con HRZE seguida de una fase de mantenimiento con HE) se compararon con una pauta de seis meses, con una fase inicial de dos meses diaria con los mismo fármacos y un mantenimiento de cuatro meses con HR. El seguimiento a un año tras el final del tratamiento mostró una mayor recidiva entre los regímenes de ocho meses en comparación con los de seis meses (OR 2,7; IC95% 1,6 a 4,7). Las curaciones fueron también superiores para el tratamiento de seis meses (91%) en comparación con los tratamientos de ocho meses (83,5%)[125].

En población pediátrica la mayoría de los estudios que han evaluado la duración óptima del tratamiento de la tuberculosis pulmonar han sido series de casos. Se ha identificado un ECA que incluyó un total de 137 niños de hasta 12 años de edad y afectos de tuberculosis respiratoria. Todos ellos fueron aleatorizados a recibir tratamiento durante seis o nueve meses. A los cinco años de seguimiento, la evolución clínicorradiológica fue similar para los dos grupos de tratamiento[126].

Calidad BAJA

Los estudios más recientes han evaluado la eficacia de diversas propuestas para pautas intermitentes, administración de combinaciones a dosis fijas de fármacos antituberculosos o la eficacia de otras rifamicinas como la rifabutina o de las fluoroquinolonas añadidas al tratamiento o en sustitución de alguno de los fármacos.

Una RS (57 ECA, 21.472 pacientes) evaluó la eficacia de la duración y el uso diario o intermitente de la rifampicina en pautas estandarizadas de tratamiento en pacientes con tuberculosis. El análisis conjunto de los estudios con comparaciones directas mostró que las tasas de fracaso terapéutico fueron significativamente superiores en las pautas con rifampicina durante 1 ó 2 meses en comparación a pautas de 3 ó 4 meses de rifampicina, aunque la diferencia absoluta fue del 0,3%

Calidad MODERADA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

(0,9% a 1,4%) con resultados consistentes. Para las recaídas, los resultados mostraron que las pautas más prolongadas con rifampicina eran significativamente mejores que las pautas más cortas aunque los resultados fueron inconsistentes. La comparación de todos los estudios mostró que el riesgo de fracasos, recidivas y aparición de resistencias fue significativamente superior en las pautas de 1 ó 2 meses en comparación a las pautas de 5 a 7 meses. Las tasas de fracasos, recidivas y aparición de resistencias disminuyeron a medida que se aumentaba la duración. Las pautas intermitentes no mostraron, en general, un riesgo de fracasos, recidivas o aparición de resistencias superior a la pauta diaria, excepto para la pauta intermitente de 3 veces a la semana durante todo el tratamiento que mostró un riesgo de aparición de resistencias 2,4 veces superior en comparación a la pauta diaria[127].

Una RS reciente analizó el riesgo de recurrencia para un total de 5.000 pacientes de diferentes cohortes de tratamiento. Las pautas intermitentes de dos veces a la semana o durante todo el tratamiento mostraron más recurrencias que las pautas diarias (OR 2,8; IC95% 1,3 a 6,1 y OR 2,8; IC95% 1,4 a 5,7 respectivamente). En presencia de cavitación sólo las pautas diarias o las intermitentes de tres veces semana en la fase de consolidación consiguieron un porcentaje de recurrencia inferior al 5%[130]. Calidad BAJA

La evidencia para la edad pediátrica es aún más escasa, se mezclan diferentes formas de tuberculosis y en la mayoría de los casos consiste en estudios prospectivos de series de casos. En un ECA relativamente reciente se incluyeron 206 niños de menos de 3 años de edad con tuberculosis pulmonar que fueron aleatorizados a un tratamiento diario o intermitente. La evolución clínicorradiológica y la adherencia al tratamiento no difirieron entre las dos pautas[131]. Calidad BAJA

Diversos ECA han analizado la eficacia de las **combinaciones** a dosis fijas frente a los tratamientos individuales para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Los resultados fueron inconsistentes y, de forma global, el número de pacientes fue escaso, todos ellos fueron estudios abiertos y el seguimiento de los pacientes deficiente. Calidad BAJA

Un primer ECA que sólo presentó resultados preliminares a las ocho semanas, mostró que la velocidad y la proporción de esputos negativos fueron superiores para los tratamientos combinados[132]. Un ECA posterior, que usó diferentes tipos de pautas intermitentes, comparó la eficacia de los tratamientos en combinación o individuales en 892 pacientes mayores de 15 años diagnosticados de tuberculosis pulmonar. Durante los dos primeros meses, la proporción de pacientes con cultivo negativo fue similar así como las recaídas para un seguimiento de 30 meses[133].

Otro ECA (205 pacientes) abierto tampoco mostró diferencias en las baciloscopias o cultivos a los dos o seis meses con un tratamiento

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

combinado o individual. A los dos años de seguimiento sólo se detectaron dos recaídas en el tratamiento combinado (102 pacientes) y dos en el tratamiento individual (103 pacientes). Los efectos adversos y el cumplimiento fueron parecidos en ambos grupos[134].

Un ECA en un total de 307 pacientes mayores de 15 años con tuberculosis pulmonar mostró que el fracaso terapéutico al finalizar una pauta de seis meses, fue del 0,65% en los pacientes con tratamiento individual y del 1,3% en los pacientes con tratamiento combinado. A los cinco años de seguimiento hubo 15 recaídas; 3 en el tratamiento individual y 12 en el tratamiento combinado. Aunque esta diferencia fue significativa sólo se analizaron aquellos pacientes con cepas sensibles y con un seguimiento completo (aproximadamente un 50% de los pacientes)[135].

Otro ECA adicional que incluyó un escaso número de pacientes no mostró diferencias para el tratamiento combinado o individual en el cumplimiento o negativización del esputo al final del tratamiento. El único caso de recaída fue en un paciente que recibió el tratamiento en combinación[136].

Más recientemente, un ECA mostró que una combinación de cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) fue similar a los tratamientos individuales (tratamiento según guías nacionales) para los resultados de los cultivos de esputo a los dos meses, curación o incumplimiento de la medicación[137]. Un seguimiento a cinco años de la cohorte de pacientes que experimentaron curación mostró que las recaídas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación fija (10/99; 10,1%) que en los que recibieron tratamiento individual (2/73; 2,7%), aunque las diferencias no fueron significativas[138].

Un ECA evaluó a 1.159 pacientes con tuberculosis pulmonar que recibieron aleatoriamente un tratamiento combinado o con fármacos individuales (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante dos meses y seguido de isoniacida y rifampicina durante cuatro meses. El porcentaje de pacientes con negativización del esputo durante un seguimiento de hasta un año no fue inferior en las combinaciones a dosis fijas en comparación con los tratamientos individuales. La tolerabilidad fue también similar mientras que la aceptación por parte de los pacientes fue superior en las combinaciones a dosis fijas[139].

Una RS[140] (5 ECA, 924 pacientes) evaló la eficacia y la seguridad de regímenes para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar que incluyen **rifabutina** o **rifampicina**, todos ellos de seis meses o más de duración. La revisión no mostró diferencias entre los dos tratamientos para la curación a seis meses (RR 1; IC95% 0,96 a 1,04) (2ECA, 553 pacientes) o para la recurrencia a 24 meses (RR 1,2; IC95% 0,5 a 3,4) (2 ECA, 448 pacientes). El porcentaje de pacientes con algún efecto

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

adverso grave fue superior para la rifabutina (11,6%) que para la rifampicina (7,1%). Por sus características farmacológicas la rifabutina tiene un menor potencial de presentar interacciones con medicamentos, sobre todo con los antirretrovirales. De todos modos, la mayoría de los pacientes no estaban infectados por el VIH.

Los regímenes ampliamente recomendados y reconocidos por la OMS se basan pues en estos primeros ECA realizados hace dos y tres décadas. En la **tabla 5** se muestran de forma resumida los cuatro regímenes recomendados en los pacientes con tuberculosis, no tratada previamente y causada por microorganismos sensibles. Estos regímenes pueden ser aplicables en la gran mayoría de los pacientes aunque existen diversas modificaciones, para situaciones especiales, que se abordan a lo largo de la presente GPC. Los ECA fueron realizados casi exclusivamente en población adulta por lo que la evidencia para la población pediátrica deriva de estos estudios, que han sido la base para las recomendaciones de las diversas GPC existentes sobre el tratamiento de la tuberculosis en niños[5].

Tabla 5. Pautas recomendadas para pacientes con tuberculosis no tratada previamente

	Fase inicial	Fase consolidación
Preferente	Isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol (*, **) diarios, 2 meses	Isoniacida, rifampicina diarios, 4 meses
Opcional	Isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol (**) diarios, 2 meses	Isoniacida, rifampicina diarios, 7 meses (***)

* El etambutol se puede sustituir por la estreptomicina.
** Durante la fase inicial del tratamiento en adultos, se puede prescindir del etambutol, si presentan baciloscopias negativas, no presentan enfermedad pulmonar extensa o formas de enfermedad extrapulmonar graves, no presentan infección por el VIH o aquellas comunidades en que se documente una tasa de resistencia a la isoniacida inferior al 4%.
*** Preferible en las formas de tuberculosis con cavitación en la radiografía y/o cultivo positivo a los dos meses de iniciar el tratamiento.

En todos los regímenes hay una fase inicial de dos meses seguida por una fase de consolidación de cuatro a siete meses, con pautas diversas[48].

Las recomendaciones actuales para las dosis de los agentes antituberculosos derivan de estudios preclínicos con modelos animales y estudios de farmacocinética y toxicidad. Además de la OMS, la dosis para los principales agentes han sido revisadas de forma exhaustiva por entidades como la IUATLD-UICTER, la ATS y el CDC, entre otras **(tabla 6)**[48,117]. En la **tabla 7** se exponen las presentaciones en combinación a dosis fijas aprobadas en nuestro país.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 6. Dosis recomendadas para los agentes antituberculosos de primera hora*

	Dosis (rango)	Dosis máxima diaria
Isoniacida	5-10 mg/kg (en niños)**	300 mg
Rifampicina	10 mg/kg (8 a 12) (en niños)	600 mg
Pirazinamida	25 mg/kg (20 a 30)	2 g
Etambutol	25 mg/kg (15 a 25) En niños: Inducción 20 mg/kg Mantenimiento 15 mg/kg	2 g
Estreptomicina	15 mg/kg (12 a 18)	1 g

* En los niños se inicia el tratamiento con las dosis ponderadas por kilogramo de peso corporal para posteriormente ajustar la dosis a la presentación existente en adultos.
** La dosis recomendada de isoniacida varía entre los distintos organismos internacionales. Ésta es de 5 mg/kg/día según la UICTER, OMS, BTS y ERS Task Force. La AAP y la SEPAR recomiendan dosis de 10-15 mg/kg/día. La SEIP recomienda 10 mg/kg/día. Estudios de farmacocinética muestran que dosis de 5 mg/kg/día alcanzaron niveles muy superiores a la concentración mínima inhibitoria (150).

Tabla 7. Presentaciones con combinaciones a dosis fijas aprobadas en España

Fármaco / Presentación	Rifampicina	Isoniacida	Pirazinamida	Etambutol
RIFINAH (60 ó 500 comprimidos)	300 mg	150 mg		
RIMACTAZID (60 grageas)	300/150 mg	150/75 mg		
TISOBRIF-Vitamina B12 (30 sobres)	600 mg	300 mg		
RIFATER (100 ó 500 comprimidos)	120 mg	50 mg	300 mg	
RIMICURE (60 comprimidos)	150 mg	75 mg	400 mg	
RIMSTAR (60 comprimidos)	150 mg	75 mg	400 mg	275 mg

La hepatotoxicidad es un efecto adverso común en los pacientes que reciben tratamiento antituberculoso. No es el objetivo de la presente GPC detallar la actitud terapéutica adecuada en los casos con hepatotoxicidad grave o en aquellas personas con una alteración importante de la función hepática, que ha sido ampliamente abordada en otras GPC[141]. Las principales recomendaciones en estos casos han sido recogidas en el **apartado 5.7.1.**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.2.2 Fracaso terapéutico

En la gran mayoría de los casos de tuberculosis en que se realiza un tratamiento correcto se consigue la curación clínica y microbiológica. En el año 2005, en las regiones europeas, el éxito terapéutico se situó en el 83% de los tratamientos y el 71% de los nuevos casos que realizaron tratamiento directamente observado. Los fracasos terapéuticos se situaron entre el 1% y el 8%[2].

Una RS de 26 estudios observacionales evaluó los factores asociados a una respuesta insatisfactoria al tratamiento. Aunque los resultados fueron heterogéneos, el porcentaje de éxitos del tratamiento fue del 74,4% (IC95% 71% a 77,9%). Influyeron en esta variabilidad los resultados en los diferentes países, los casos de formas pulmonares y extrapulmonares y los casos de tratamiento nuevos y retratamientos. El porcentaje de curación fue del 52% en 11 estudios. Las resistencias al tratamiento se asociaron de forma significativa a un menor porcentaje de resultados favorables al tratamiento. Aunque la relación no fue significativa, los pacientes más jóvenes (< 44 años) tuvieron unos resultados menos favorables, quizás por una mayor incidencia de casos resistentes al tratamiento. Los resultados no favorables al tratamiento incluyeron el fracaso, el abandono del tratamiento, la pérdida de seguimiento o la muerte[142]. Calidad BAJA

Posteriormente, se han publicado los resultados de una cohorte de más de 13.000 casos en Inglaterra, Gales e Irlanda. De forma general, entre el 76,8% y el 86,6% de los casos (dependiendo de la definición) mostraron un resultado favorable tras el tratamiento. Los factores que se asociaron a un fracaso terapéutico fueron sexo femenino, edad superior a 15 años, formas pulmonares y resistencia al tratamiento[143]. Los resultados fueron parecidos a una cohorte realizada en el norte de Italia[144].

5.2.3 Tratamiento con corticosteroides

Se ha sugerido que el efecto antiinflamatorio ejercido por los corticosteroides podría ser beneficioso en el tratamiento de ciertos pacientes con tuberculosis. Algunos de los síntomas como la fiebre, la pérdida de peso o el daño tisular se han relacionado con las citoquinas o el factor de necrosis tumoral, liberados por las células linfocitarias en situaciones de inflamación[145]. Basándose en esta hipótesis, se han realizado diversos ECA en los que los corticoides, principalmente la prednisolona, se han usado de forma coadyuvante al tratamiento habitual para la tuberculosis pulmonar, y se han mostrado beneficiosos en el tratamiento de diferentes formas extrapulmonares como la meningitis tuberculosa.

La mayoría de los estudios localizados no son recientes y usaron pautas sin rifampicina. Una reciente revisión narrativa mostró los resultados de 11 ECA para un total de 1.814 pacientes con tuberculosis pulmonar en tratamiento con diferentes pautas de fármacos antituberculosos y corticoides adyuvantes. Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

De forma general, el tratamiento con corticoides adyuvantes no mostró un beneficio a largo término en mortalidad u otras variables clínicas relevantes. Dos ECA que evaluaron las recaídas bacteriológicas no mostraron beneficio para los corticoides. Tres ECA mostraron que los corticoides se asociaban a una negativización más rápida de la baciloscopia de esputo, uno mostró resultados en dirección contraria y siete no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento. Los participantes incluidos presentaban, generalmente, formas extensas y graves de tuberculosis, con infiltrados pulmonares diseminados. A menudo estas formas extensas se asocian a un síndrome tóxico o constitucional y pueden causar un síndrome obstructivo pulmonar. En este contexto, el tratamiento con corticosteroides se ha mostrado beneficioso para mejorar el estado general del paciente, favorecer el aumento de peso o acelerar la mejora de los infiltrados en la radiografía[146].

En esta GPC no se hace referencia a una de las complicaciones posibles tras una tuberculosis primaria, como es el síndrome de Addison. La destrucción de la glándula suprarrenal de origen tuberculoso, la situación de estrés metabólico prolongado durante la infección o el tratamiento con rifampicina son posibles causantes de este síndrome tras una primoinfección tuberculosa. En este caso, los corticosteroides no tienen como finalidad la curación de la infección y se deben plantear como tratamiento sustitutivo.

5.2.4 Otras terapias

Calidad BAJA

Se han realizado diversos estudios para evaluar la eficacia de las intervenciones nutricionales (vitaminas u oligoelementos) en los pacientes en tratamiento por tuberculosis pulmonar. De forma general han mostrado resultados inciertos y no se considera que un paciente con tuberculosis deba seguir algún tipo de dieta, así como tampoco se consideran los suplementos nutricionales de forma sistemática[147]. Del mismo modo, otras iniciativas como la inmunoterapia o la radiación con láser no han mostrado resultados positivos en diferentes estudios, todos ellos de escasa calidad y no tienen lugar en terapéutica[148-149].

Resumen de la evidencia

Calidad MODERADA	Las pautas diarias de seis meses de duración con fármacos antituberculosos de primera línea son los que han demostrado una mayor efectividad en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, tanto en adultos como en niños.
Calidad BAJA	Ciertos factores como la resistencia o una baja adherencia al tratamiento, la edad, el sexo femenino, la infección por el VIH o las formas cavitadas en la radiografía de tórax se han asociado al fracaso terapéutico o a recaídas tras el tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad MODERADA	Las pautas intermitentes durante todo el tratamiento presentan un mayor riesgo de aparición de resistencias.
Calidad BAJA	La eficacia general de los fármacos en combinación a dosis fija no difiere de los fármacos administrados individualmente.
Calidad BAJA	La eficacia y la seguridad de las pautas con rifabutina es similar a las pautas con rifampicina. Además por sus características farmacológicas, podría presentar menos interacciones con otros fármacos.
Calidad BAJA	Aunque el tratamiento adyuvante con corticosteroides no ha demostrado una disminución de la mortalidad ni aumenta la probabilidad de curación, se asocia a una mejora clínicorradiológica de formas extensas y graves de tuberculosis pulmonar.
Calidad BAJA	Terapias adyuvantes al tratamiento antituberculoso como las dietas ricas en vitaminas u oligoelementos, la inmunoterapia o la radiación con láser no han demostrado ser beneficiosas. El principal efecto adverso del tratamiento antituberculoso en adultos y en niños es la hepatotoxicidad.

Recomendaciones

✓	Las personas diagnosticadas de tuberculosis pulmonar deben ser tratadas y controladas por facultativos y personal sanitario con suficiente experiencia en el manejo de esta patología.
FUERTE	Se recomienda tratar la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar no tratada previamente con una pauta corta de seis meses de duración, consistente en una fase inicial de dos meses de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, y una fase de mantenimiento de cuatro meses con isoniacida y rifampicina.
DÉBIL	Existen otras pautas igualmente recomendadas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar **(tabla 1).**
DÉBIL	Se recomienda prolongar la duración del tratamiento hasta nueve meses en los pacientes con tuberculosis pulmonar cavitada y persistencia del cultivo positivo al finalizar la fase inicial (dos meses) de tratamiento.
✓	Se debe valorar la correcta adherencia al tratamiento si tras finalizar la fase inicial del tratamiento (dos meses) se detecta un cultivo positivo.
FUERTE	Se recomiendan las mismas pautas que en la población adulta (a las dosis adecuadas) en el tratamiento inicial de la tuberculosis en niños, si no hay contraindicaciones específicas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

DÉBIL	En niños y adultos, se puede considerar el tratamiento intermitente (tres veces a la semana) durante la fase de mantenimiento si se hace directamente observado, y si el cultivo a los dos meses de tratamiento es negativo.
FUERTE	Se recomienda no tratar con pautas intermitentes de dos veces a la semana.
DÉBIL	En personas adultas, se recomienda el tratamiento con las combinaciones a dosis fijas de fármacos antituberculosos actualmente comercializados, con el objetivo de reducir la aparición de resistencias y el número diario de medicaciones.
DÉBIL	La rifabutina es una opción razonable si no se tolera la rifampicina o existe riesgo importante de interacciones con otros fármacos, especialmente los antirretrovirales.
DÉBIL	En ciertos casos de formas extensas de tuberculosis se puede plantear el tratamiento adyuvante con corticosteroides.
FUERTE	No se recomienda el tratamiento con otras terapias adyuvantes al tratamiento antituberculoso como las dietas ricas en vitaminas u oligoelementos, inmunoterapia o radiación con láser.
✓	Se debe realizar un seguimiento mensual de la aparición de hepatotoxicidad, en los pacientes en tratamiento antituberculoso, especialmente con enfermedad hepática conocida.

5.3 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa extrapulmonar

Preguntas para responder:

- En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis extrapulmonar, de diferentes localizaciones, ¿cuál es la duración óptima del tratamiento?
- En pacientes (adultos y niños) con tuberculosis extrapulmonar de diferentes localizaciones, ¿los corticosteroides añadidos al tratamiento antituberculoso reducen la mortalidad o aumentan la probabilidad de curación?
- En pacientes con tuberculosis ósteoarticular ¿qué beneficios ofrece la cirugía asociada al tratamiento antituberculoso?
- En pacientes con tuberculosis pericárdica ¿son beneficiosas las diferentes intervenciones sobre el pericardio (pericardiocentesis o pericardiectomía)?

La tuberculosis puede afectar a cualquier órgano o tejido. La infección de tejidos no pulmonares por el bacilo se denomina tuberculosis extrapulmonar. Una clasificación práctica contempla la tuberculosis respiratoria y la extrarrespiratoria. La primera incluye la tuberculosis pulmonar, la tráqueobronquial y laríngea[49].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La afectación extrapulmonar es más frecuente en niños y en pacientes con una inmunidad alterada. Habitualmente se trata de una reactivación de una forma latente de la infección. En los últimos años, la causa más común de la reactivación y el desarrollo de enfermedad tuberculosa extrapulmonar ha sido la alteración de la inmunidad causada por la infección por VIH, el desarrollo del SIDA y otras inmunodepresiones[49].

De forma general, los principios básicos de la duración del tratamiento de la tuberculosis pulmonar son aplicables a la tuberculosis extrapulmonar, aunque con algunas diferencias puntuales como en la tuberculosis del sistema nervioso central. No hay estudios que hayan analizado las pautas intermitentes, por consiguiente no se deben considerar en el tratamiento de las formas extrapulmonares[117].

En algunas localizaciones, la tuberculosis es muy poco frecuente y por tanto no se han realizado ECA que evalúen la eficacia de diferentes duraciones o combinaciones de fármacos antituberculosos. Aunque existen series de casos que describen la evolución con diferentes pautas, la calidad metodológica de todos estos estudios es baja. La evidencia es en muchos casos indirecta a partir de estudios con pacientes con una afectación cercana o similar o simplemente a partir de los estudios de tuberculosis pulmonar. De todos modos, una vez confirmado el diagnóstico, hay pocas dudas de que el beneficio de tratar a estos pacientes con una pauta de al menos seis meses que contenga isoniacida, rifampicina y pirazinamida, supera con creces a los riesgos[49].

A continuación se describe la evidencia existente para las formas más comunes de afectación tuberculosa extrapulmonar y para las que esta evidencia se ha localizado en forma de ECA.

5.3.1 Tuberculosis pleural

Consiste en la afectación tuberculosa de la pleura, que se produce por el paso de un reducido número de bacilos provenientes del pulmón, causando una reacción de hipersensibilidad, irritación y derrame pleural. Además, la rotura de una cavidad tuberculosa o la presencia de una fístula broncopleural pueden causar el paso masivo de bacilos al espacio pleural manifestándose como un empiema.

Se han realizado diversos estudios que han evaluado las pautas establecidas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar aceptadas o habituales en el lugar del estudio. La duración de las pautas varió entre los seis meses en los estudios más recientes y los nueve meses. Estos estudios incluyeron mayoritariamente a pacientes con una afectación pleural de origen tuberculoso aunque no se excluye que su origen fuera primariamente pulmonar.

Calidad MODERADA

De forma parecida a otras localizaciones extrapulmonares con afectación de membranas serosas, en la tuberculosis pleural se ha planteado el uso adyuvante de corticosteroides. Una RS reciente (6 ECA, 633 pacientes) evaluó su eficacia en pacientes (adultos y niños) con tuberculosis pleural. Los corticosteroides usados fueron la prednisona o prednisolona, administradas por vía oral o intramuscular, durante un

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

periodo variable de hasta dos meses. Los corticoides se asociaron, a corto plazo, a una reducción del derrame pleural y del grosor pleural evaluado por radiografía de tórax, además de una resolución más rápida de los síntomas. Estos resultados no se tradujeron en una reducción del derrame pleural a los dos meses, de la función respiratoria o de la mortalidad global (RR 0,9; IC95% 0,7 a 1,3, 75 eventos). El abandono del tratamiento por efectos adversos fue unas tres veces más frecuente entre los pacientes que recibieron corticosteroides (5,5%). En el único ECA que incluyó exclusivamente a pacientes infectados por el VIH, los resultados fueron similares pero seis pacientes que habían recibido corticosteroides desarrollaron un sarcoma de Kaposi[151].

Una complicación frecuente del empiema es la fibrosis pleural que a menudo requiere un tratamiento agresivo que incluye la toracotomía y drenaje, la instilación de agentes fibrinolíticos o incluso la toracotomía para retirar el tejido infectado[152].

5.3.2 Tuberculosis ganglionar

Calidad BAJA

La evidencia existente para el tratamiento de los pacientes con afectación tuberculosa ganglionar es limitada. Se localizó una RS que incluyó ocho estudios, con diseños y calidad metodológica variable, para un total de 634 pacientes (adultos y niños). La RS combinó los resultados de ECA y series de casos de pacientes que mostraron resultados de eficacia de diferentes pautas de seis a nueve meses de duración. Las recurrencias tras el tratamiento completo (confirmación del origen tuberculoso de un nuevo ganglio tras un periodo de remisión clínica) fueron del 3,3% (IC95% 1,7 al 5,5, 13 eventos) para las pautas de seis meses y del 2,7% (IC95% 0,6 al 7,8, 3 eventos) para las pautas de nueve meses. Aunque no se compararon estadísticamente estos resultados, la diferencia absoluta de riesgos nos muestra que al tratar aproximadamente 180 pacientes con una pauta de nueve meses se evitaría una recaída en comparación con las pautas cortas[153].

Un ECA posterior (268 pacientes) evaluó la eficacia comparativa de dos pautas de seis meses de duración, una intermitente y otra diaria, en una cohorte de pacientes con tuberculosis ganglionar, compuesta por personas adultas y niños. En los que recibieron tratamiento intermitente, la pauta fue directamente observada. El porcentaje de respuestas favorables fue parecido en ambos grupos. El porcentaje de recaídas ganglionares también fue parecido aunque el número de eventos fue muy escaso (dos en pautas diarias y tres en pautas intermitentes). Los efectos adversos fueron significativamente más frecuentes en las pautas intermitentes (11% frente 1%)[154].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Varios estudios han evaluado las recaídas o la aparición de nuevos nódulos durante o tras la finalización del tratamiento. Se trata de una situación frecuente, posiblemente relacionada con las respuestas inmunes subyacentes al tratamiento, y que en la mayoría de los casos no se trata de un fallo terapéutico. Sólo los casos con una confirmación microbiológica deben ser considerados como una recaída de la enfermedad.

5.3.3 Tuberculosis ósteoarticular

La afectación tuberculosa de la columna vertebral es la afectación ósea más frecuente y es potencialmente grave. La enfermedad puede causar dolor y destruir el tejido óseo causando aplastamiento vertebral. A su vez la destrucción ósea causa desviaciones en la columna, compresión de las raíces nerviosas, déficits neurológicos y en ocasiones paraplejia[155].

La tuberculosis vertebral tiene ciertas peculiaridades y el éxito terapéutico se considera cuando se consigue la corrección de la desviación de la columna, se corrigen los déficits neurológicos, se previene el dolor, se consigue la fusión de los cuerpos vertebrales, se previene la pérdida de masa ósea y también si se previenen futuras recidivas locales. El seguimiento de la enfermedad es clínico y radiológico, preferentemente con la realización de una resonancia magnética nuclear.

En este sentido, se ha considerado a menudo la cirugía como tratamiento adyuvante a los fármacos antituberculosos. De forma general, el abordaje quirúrgico consiste en el desbridamiento del material infectado o también en el desbridamiento y estabilización de la columna (reconstrucción). La estabilización se consigue con implantes óseos del mismo paciente o con materiales sintéticos.

Una RS (2 ECA, 331 pacientes) analizó la eficacia de un tratamiento antituberculoso con o sin cirugía asociada en pacientes adultos y niños con tuberculosis vertebral. Los dos ECA fueron llevados a cabo por el *British Medical Research Council* (BMRC) y se iniciaron durante las décadas de los años 60 y 70, presentando importantes deficiencias metodológicas; además los estándares internacionales durante su realización difieren de los actualmente aceptados. La RS no detectó diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que presentaron un aumento de la desviación de la columna, en la evolución de los déficits neurológicos o en la curación valorada como fusión de los cuerpos vertebrales. El seguimiento para estas variables fue incompleto. La cirugía asociada al tratamiento médico no redujo la mortalidad global aunque el número de eventos fue muy escaso[156].

Calidad BAJA

La duración óptima del tratamiento antituberculoso fue evaluada por el BMRC en una serie de estudios internacionales llevados a cabo

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

en India, Corea y Hong Kong. Diversas publicaciones han mostrado los resultados de pautas prolongadas (18 meses) y pautas cortas (de seis y nueve meses) a diferentes duraciones de seguimiento. Los primeros estudios con isoniacida y ácido paraaminosalicílico durante 18 meses quedaron obsoletos tras la constatación de la eficacia de pautas cortas con isoniacida y rifampicina en tuberculosis pulmonar. Los estudios presentan importantes limitaciones metodológicas, con pérdidas de seguimiento importantes y sin análisis por intención de tratar.

Sólo un ECA presentó los resultados comparados estadísticamente. Se trata de los resultados de seguimiento a 10 años del ECA llevado a cabo en la India. Un total de 304 pacientes, adultos y niños, con tuberculosis vertebral torácica, lumbar o sacra, sin parálisis fueron aleatorizados a recibir una pauta que incluía isoniacida y rifampicina durante seis o nueve meses. El estudio no mostró diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con una evolución clínico-radiológica favorable entre la pauta de seis meses (94%) y la pauta de nueve meses (99%). Tampoco hubo diferencias entre la pauta de nueve meses y la de seis meses en el porcentaje de pacientes con fusión vertebral (85% frente a 81%). En los dos grupos aumentó la desviación de la columna de forma similar[157].

El ECA realizado en Corea por el mismo grupo (BMRC) mostró una eficacia similar para las pautas cortas (seis o nueve meses) con rifampicina en comparación a pautas más prolongadas (18 meses) sin rifampicina. No se compararon estadísticamente los resultados. En la misma publicación se muestran los resultados del ECA realizado en Hong Kong. La situación clinicorradiológica y el porcentaje de pacientes con fusión vertebral fue similar entre las pautas de seis y nueve meses que incluían isoniacida y rifampicina. Tampoco se realizó comparación estadística[158].

En la afectación tuberculosa de la columna o de otras localizaciones es frecuente la cirugía en el paciente. En una serie retrospectiva de 53 casos en nuestro entorno, la principal localización fue la axial seguida por la afectación de las articulaciones de la rodilla y el tobillo. Aunque en la mayoría de los casos se obtuvo un cultivo positivo, el diagnóstico fue tardío y se obtuvo en una media de ocho meses. El 38% de los pacientes requirió intervención quirúrgica de desbridamiento o de artrodesis[159].

Calidad BAJA

5.3.4 Tuberculosis del sistema nervioso central

La afectación tuberculosa más frecuente del sistema nervioso central es la tuberculosis meníngea y con menos frecuencia el tuberculoma cerebral. Aunque la incidencia es muy baja presenta una elevada mor-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

bimortalidad. Puede causar daño neurológico irreversible, parálisis cerebral, retraso mental o epilepsia.

La afectación tuberculosa de las meninges tiene unas características propias. Se conoce que la edad y el estadio clínico en el momento de la presentación son factores predictores del pronóstico. Éste empeora si la enfermedad se presenta en edades tempranas y con una presentación clínica avanzada[160].

Clásicamente la meningitis tuberculosa se ha clasificado en tres estadios[161]:

Estadio I: sin signos de focalidad neurológica o deterioro del nivel de consciencia

Estadio II: focalidad neurológica y/o deterioro del nivel de consciencia

Estadio III: coma.

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis meníngea no difieren de los que se dispone para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Debido a la pobre penetración en el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica de algunos de los fármacos antituberculosos disponibles, se ha prolongado la duración de las pautas terapéuticas. Además, a diferencia de la tuberculosis pulmonar, los corticosteroides adyuvantes juegan un papel importante en el tratamiento de esta grave afectación. A pesar de los fármacos hoy en día disponibles o las pautas prolongadas, la mortalidad no es despreciable.

No existen ECA en los que se comparen diferentes pautas de tratamiento o duración en pacientes diagnosticados de meningitis tuberculosa. La escasa evidencia al respecto proviene de series de casos o pequeñas cohortes de pacientes con las limitaciones metodológicas implícitas en este tipo de diseño. Ninguno de los estudios es reciente y todos ellos se llevaron a cabo en países con baja renta per cápita[162-172].

Una RS evaluó los resultados de los estudios que aportaron datos numéricos aunque no se realizó metaanálisis ni se compararon estadísticamente los resultados. Los estudios incluidos aportaron un total de 872 pacientes, el 75% de los cuales fueron niños o menores de 16 años. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con un diagnóstico probable de meningitis tuberculosa y menos de una cuarta parte de los pacientes tuvieron un diagnóstico de certeza por cultivo o tinción positiva a *M. tuberculosis*. Se consideraron los estudios que mostraron resultados para tratamientos de seis meses de duración y para los tratamientos de más de seis meses de duración. El estadio clínico fue en la mayoría de los casos I o II al inicio del tratamiento (con un grado mayor o menor de focalidad neurológica o deterioro del nivel de consciencia). El segui-

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

miento del tratamiento fue superior al 80% en ambas pautas. La mortalidad durante el tratamiento fue del 16% en las pautas de seis meses y del 6% en las pautas más prolongadas. En el seguimiento posterior al tratamiento un 1,5% de los pacientes con pauta de seis meses sufrieron una recidiva frente a ninguno en las pautas más prolongadas. No se pudo valorar con precisión la curación en muchos de los pacientes debido a una deficiente definición de esta variable[173].

Una RS reciente (7 ECA, 1140 pacientes) evaluó la eficacia de los corticosteroides en combinación con un tratamiento antituberculoso convencional en pacientes de cualquier edad con meningitis tuberculosa, comparando los resultados con una pauta sin corticosteroides. Los estudios analizados usaron prednisolona (60 mg/día en adultos y 2 mg/kg/día en niños) y dexametasona (12 a 16 mg/día en adultos y 0,4 mg/kg/día en niños) y el seguimiento de los estudios fue variable, entre dos meses y casi cuatro años.

Calidad ALTA

De forma global, los corticosteroides redujeron el riesgo de muerte en un 22% (RR 0,78; IC95% 0,67 a 0,91, 429 eventos). La mortalidad en el grupo sin corticosteroides fue de más del 40%, y éstos proporcionaron una disminución absoluta del 8,6%, que resulta clínicamente significativa. El número de pacientes necesarios a tratar para evitar una muerte fue de 10 aproximadamente. El beneficio del tratamiento fue independiente de la duración del seguimiento del estudio.

La información de las secuelas neurológicas proviene de tres estudios que además no valoraron éstas de la misma forma. El tratamiento redujo significativamente el riesgo de presentar déficits neurológicos en un 18% (RR 0,82; IC95% 0,70 a 0,97, 318 eventos). La mayor parte de la evidencia procedió de estudios que incluyeron pacientes en estadios II o III (avanzados o graves) de meningitis, la eficacia global fue parecida entre ambos estadios clínicos. Un solo estudio mostró los resultados en los pacientes con y sin infección por el VIH, aunque las diferencias no fueron significativas, hubo una tendencia a una eficacia superior en los pacientes seronegativos[174].

Si existe hidrocefalia en niños, se ha sugerido la colocación de un drenaje ventricular externo de forma precoz para mejorar ésta, que además podría mejorar el pronóstico final[175].

Calidad MUY BAJA

5.3.5 Tuberculosis pericárdica

Aunque en los países desarrollados es muy poco frecuente (menos del 5% de los casos de pericarditis), en los países de renta baja, sobre todo a partir de la pandemia de VIH, es relativamente frecuente[176]. La afectación tuberculosa del pericardio es una situación especialmente grave y que puede llegar a ser fatal.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una RS (4 ECA, 469 pacientes) evaluó la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas en los pacientes con tuberculosis pericárdica, aunque un porcentaje importante de los pacientes el diagnóstico no se confirmó. La revisión no localizó ningún estudio comparativo para pautas de seis meses de duración o más prolongadas en pacientes con pericarditis tuberculosa ni tampoco ECA que evaluaran la pericardiectomía.

Calidad MODERADA

La evidencia de la eficacia del drenaje pericárdico proviene de un único ECA en pacientes adultos y niños. Todos los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir una pauta de corticosteroides o placebo, además del tratamiento antituberculoso estándar. Un subgrupo de 122 pacientes fueron además aleatorizados a una intervención de pericardiocentesis electiva o bien diferida a criterio médico. Ningún paciente al que se le practicó una pericardiocentesis electiva requirió una segunda intervención por presentar taponamiento pericárdico, mientras que 12 de los 55 pacientes sin intervención inicial se les practicó una pericardiocentesis durante el seguimiento (RR 0,04; IC95% 0 a 0,6, 12 eventos). Esto no se tradujo en una reducción de la mortalidad global (RR 0,9; IC95% 0,3 a 3,1, 10 eventos) ni de las muertes por pericarditis (RR 1,3; IC95% 0,3 a 5,5, 7 eventos).

Tres ECA incluidos en la RS evaluaron la efectividad de los corticosteroides (en la mayoría prednisolona) junto a una pauta habitual de fármacos antituberculosos en pacientes sin infección por el VIH. Aunque de forma global los corticosteroides se asocian a un efecto beneficioso en todas las variables analizadas, el amplio intervalo de confianza y el escaso número de eventos no permiten unas conclusiones firmes. Así los corticosteroides se asociaron a una reducción significativa del 31% en la muerte o persistencia de la enfermedad a los dos años (RR 0,69; IC95% 0,48 a 0,98, 96 eventos) pero no a una reducción de la mortalidad global (RR 0,6; IC95% 0,4 a 1,2, 43 eventos) ni a una reducción de las intervenciones de drenaje o extirpación del pericardio. En un único ECA en pacientes seropositivos tampoco se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento[177]. Una publicación posterior que analizó la eficacia de los corticosteroides en la pericarditis tuberculosa, incluyó los mismos estudios y los resultados no difieren[178].

Un ECA posterior aleatorizó 57 pacientes con sospecha o confirmacion de tuberculosis pericárdica (todos ellos sometidos a pericardiocentesis) a recibir corticosteroides o placebo en infusión intrapericárdica. Todos los pacientes incluidos tenían 17 años o más y un 37% estaban infectados por el VIH. No se registró ninguna muerte en el seguimiento a un año. Dos pacientes que recibieron corticosteroides, desarrollaron una pericarditis constrictiva por derrame pericárdico[179].

En general, los estudios no han seguido los pacientes durante un tiempo suficiente como para valorar el efecto del tratamiento sobre la

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

pericarditis constrictiva, que se trata de una complicación crónica del derrame pericárdico. Ésta puede ser una de las razones, junto con el tamaño limitado de los estudios, por las que el tratamiento con corticosteroides muestra una tendencia hacia un beneficio terapéutico aunque no significativa. Uno de los ensayos incluidos en la RS mencionada, mostró que, a corto plazo (menos de tres meses), el tratamiento con corticosteroides mejoran los signos y síntomas sugestivos de pericarditis constrictiva, indicando una rápida mejora del derrame pericárdico[180].

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	La eficacia de la pauta de seis meses en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar no difiere de la eficacia de la misma pauta en el tratamiento de la tuberculosis pleural, ganglionar, ósea, vertebral o pericárdica.
Calidad MODERADA	El tratamiento adyuvante con corticosteroides en las formas de tuberculosis pleural ha mostrado una mejora de los parámetros clinicorradiológicos aunque no aumenta las curaciones.
Calidad BAJA	En el tratamiento de la tuberculosis ósea, la cirugía se emplea a menudo con finalidad correctora de deformidades o para el desbridamiento de abscesos.
Calidad BAJA	La mortalidad y las recidivas son superiores para las pautas cortas de seis meses en el tratamiento de la tuberculosis meníngea.
Calidad ALTA	El tratamiento adyuvante con corticosteroides reduce la mortalidad y los déficits neurológicos en pacientes con tuberculosis meníngea grave.
Calidad MUY BAJA	La derivación ventricular precoz en niños con hidrocefalia podría mejorar los síntomas y el pronóstico de la tuberculosis meníngea.
Calidad MODERADA	El tratamiento adyuvante con corticosteroides parece mejorar la situación clínica de los pacientes con tuberculosis pericárdica.
Calidad MODERADA	El drenaje del derrame pericárdico produce una mejoría clínica en los casos más avanzados de pericarditis constrictiva de causa tuberculosa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

FUERTE	Las pautas (fármacos y duración) de tratamiento de los pacientes con afectación tuberculosa **pleural, ganglionar, ósea, vertebral o pericárdica** no debe diferir de las pautas de tratamiento de la tuberculosis pulmonar.
FUERTE	No se recomienda tratar con corticosteroides a todos los pacientes con afectación tuberculosa pleural.
DÉBIL	En la tuberculosis pleural, se debe considerar el tratamiento con corticosteroides con el objetivo de obtener una mejoría rápida de la sintomatología.
FUERTE	Se recomienda no practicar la cirugía de forma rutinaria en todo paciente con **tuberculosis ósea.**
DÉBIL	En los pacientes con afectación **tuberculosa vertebral**, se debe considerar la cirugía correctora u ortopédica en los casos que existe un riesgo elevado de lesión medular o inestabilidad de la columna con el fin de conseguir una estabilización mecánica.
DÉBIL	En función de la evolución clinicorradiológica de los pacientes con **tuberculosis ósteoarticular**, se puede considerar una pauta más prolongada, de hasta nueve meses de duración.
FUERTE	Los pacientes con **meningitis tuberculosa** deben seguir una pauta más prolongada, de hasta doce meses de duración.
FUERTE	En los pacientes con **meningitis tuberculosa** estadio II y III, se recomienda el tratamiento adyuvante con corticosteroides durante la fase inicial (prednisolona 60 mg/día durante cuatro semanas).
DÉBIL	En los niños con **meningitis tuberculosa**, se recomienda el tratamiento adyuvante con corticosteroides durante la fase inicial (prednisolona 60 mg/día durante cuatro semanas).
DÉBIL	En los niños con **meningitis tuberculosa** e hidrocefalia se debe considerar la colocación de una derivación ventricular.
FUERTE	En los pacientes con **tuberculosis pericárdica**, se recomienda el tratamiento adyuvante con corticosteroides durante la fase inicial (prednisolona 60 mg/día durante cuatro semanas).
FUERTE	Se recomienda no practicar pericardiocentesis de forma rutinaria en los pacientes con **pericarditis tuberculosa** que presentan algún grado de efusión pericárdica.
DÉBIL	En los pacientes con **pericarditis tuberculosa**, se puede considerar la pericardiocentesis evacuadora en aquellos casos que exista riesgo de taponamiento pericárdico o compromiso funcional.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.4 Supervisión del tratamiento

Preguntas para responder:

- En pacientes con tuberculosis, ¿qué estrategias son efectivas para aumentar la adherencia al tratamiento?
- En pacientes con tuberculosis, el tratamiento directamente observado, ¿aumenta la adherencia, las posibilidades de curación o reduce el riesgo de resistencias al tratamiento?

La Asamblea Mundial de la Salud (*World Health Assembly,* WHA) calificó la tuberculosis como un problema global de salud pública en el año 1991[181]. En el año 1994, se apostó por la estrategia DOTS (*Directly Observed Therapy, Short-course*) para afrontar este reto y posteriormente en el año 2002 se amplió su contenido para ser aplicada en un total de 182 países[19,182]. Ya en 2005, la mortalidad global, la detección de los casos de tuberculosis y el éxito del tratamiento habían mostrado resultados de tendencia favorable[183].

La estrategia DOTS consta de cinco puntos clave:

1. El compromiso político de un incremento progresivo y substancial de la financiación.
2. Una correcta detección de los casos.
3. Un tratamiento estándar de corta duración en todos los casos confirmados, junto a una correcta supervisión.
4. Asegurar el suministro ininterrumpido de los tratamientos.
5. La implantación de sistemas de evaluación continuada de los resultados.

La OMS auspicia y lidera la alianza "ALTO a la tuberculosis", que está integrada por más de 1.000 organizaciones gubernamentales y no gubernamentales. Actualmente estas organizaciones son las promotoras de una estrategia que se expone en un documento publicado en el año 2006[184] y en la dirección electrónica de la OMS se pueden encontrar las actualizaciones más recientes (http://www.who.int/tb/strategy/en/). El fin último de esta estrategia es reducir la carga de la tuberculosis en el mundo para el año 2015. Los objetivos concretos están en consonancia con los objetivos del milenio de las Naciones Unidas. Para ello integra la estrategia DOTS y propone un conjunto de medidas que los programas nacionales de cada país deberían implementar como:

- Fortalecer la estrategia DOTS
- Hacer frente a la coinfección con el VIH y a la tuberculosis multirresistente
- Fortalecer los sistemas de salud a partir de la asistencia primaria
- Involucrar a todos los proveedores de salud
- Dotar de más recursos a los pacientes y a las comunidades a través de las asociaciones
- Impulsar la investigación.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La **supervisión del tratamiento** por parte de los servicios de salud consiste en identificar e incidir sobre aquellos factores que pueden hacer que un paciente abandone o interrumpa el tratamiento. Los objetivos son conseguir que el paciente complete el tratamiento, alcance la curación y con ello reducir la aparición de resistencias al tratamiento. Los programas de supervisión del tratamiento pueden incluir la **terapia directamente observada** (TDO) que consiste en la comprobación que el paciente toma la medicación, aunque según el entorno incluyen diversas y diferentes estrategias, a menudo complejas y no siempre de fácil aplicación. Los resultados más prometedores se han hallado en los estudios en los que las estrategias de supervisión del tratamiento han sido aplicadas con más rigor. La información disponible para evaluar el impacto de la TDO en las resistencias adquiridas al tratamiento son aún escasas[185-187].

La regularidad de la toma de la medicación se puede evaluar mediante la **inspección de la orina,** por la coloración anaranjada en los pacientes que toman rifampicina o mediante **análisis de fármacos o sus metabolitos en orina** en los pacientes en tratamiento de enfermedad tuberculosa o infección latente. La monitorización del tratamiento se puede realizar para todos o la mayoría los fármacos aunque sólo las concentraciones plasmáticas de isoniacida se han mostrado claramente relacionadas con la respuesta al tratamiento[188]. Esta monitorización puede ayudar a descartar la toma inadecuada de la medicación, las interacciones con otros fármacos o la mala absorción como causas probables de fracaso terapéutico[189].

5.4.1 Evaluación de los métodos para aumentar la adherencia

Calidad BAJA

Una RS reciente (11 ECA, 5.609 pacientes) comparó los resultados de curación y cumplimiento del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar en los que se adoptó algún tipo de estrategia TDO. Sólo cuatro ensayos (1.603 pacientes) compararon una estrategia TDO frente a un tratamiento auto-administrado. La RS no mostró diferencias para curación (RR 1,02; IC95% 0,86 a 1,21) ni para curación o finalización del tratamiento. Los resultados fueron variables entre los estudios en parte debido a los estudios que consideraron una estrategia de TDO domiciliaria. Para la TDO domiciliaria, los tres ECA incluidos (1.365 pacientes) mostraron un aumento en el porcentaje de curaciones, aunque la diferencia fue escasa (RR 1,10; IC95% 1,02 a 1,18). Los estudios que valoraron diferentes estrategias de TDO (supervisión por un miembro de la familia, en el hospital o por un miembro de la comunidad) no mostraron diferencias entre ellas. Ocho de los 11 ensayos se realizaron en países con renta per cápita baja o media. Las diferencias entre los programas parecidos aplicados localmente en países con realidades bien diferenciadas participaron de forma definitiva en la heterogeneidad y en la ausencia de diferencias entre los grupos analizados[190]. No se han localizado ECA posteriores

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

que analicen la eficacia de la TDO frente a un tratamiento auto-administrado en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Una RS (9 ECA, 5.257 pacientes) analizó los ensayos controlados (ECA y controlado antes-después) que evaluaron diferentes estrategias para mejorar la adherencia a los procesos de diagnóstico o tratamiento de la tuberculosis (visitas domiciliarias, envío de cartas o recordatorios). De forma global, los resultados fueron favorables a estas estrategias aunque no se mostró un resultado conjunto de los estudios[191]. Un ECA adicional incluyó 480 participantes con tuberculosis pulmonar no tratados previamente. Los resultados mostraron que las visitas a domicilio redujeron significativamente el incumplimiento con el tratamiento (RR 0,21; IC95% 0,11 a 0,43) y el porcentaje de pacientes con baciloscopia positiva al final del tratamiento (RR 0,28; IC95% 0,17 a 0,47) en comparación frente a la auto-administración de la medicación. La mortalidad entre los dos grupos fue parecida[192]. Calidad BAJA

Una RS (5 ECA, 2.179 pacientes) evaluó la eficacia de diferentes estrategias para aumentar la adherencia al tratamiento (o la profilaxis) en ECA y estudios observacionales aunque no analizó conjuntamente los resultados[193]. En los dos ECA realizados para evaluar la adherencia al tratamiento, las técnicas difirieron. Un primer ECA mostró que el 88% de los pacientes que recibieron una carta de recordatorio completaron el tratamiento frente al 73% de los que no la recibieron (RR 1,2; IC95% 1,1 a 1,4)[194]. Un segundo ECA mostró que los programas la motivación y supervisión de los grupos de que practican la TDO conseguían que más pacientes completaran el tratamiento (RR 1,2; IC95% 1,1 a 1,3)[195]. Un ECA que evaluó una estrategia combinada de incentivación económica e intervencion educativa en pacientes mostró también que más pacientes completaron el tratamiento o la profilaxis tras la intervención (RR 2,4; IC95% 1,5 a 3,7)[196]. La RS citada anteriormente incluyó un único estudio realizado en nuestro entorno en niños que recibían tratamiento profiláctico. Las intervenciones educativas (realizadas a diferentes niveles) aumentaron un 20% el número de pacientes que completaron el tratamiento (RR 1,2; IC95% 1,1 a 1,4) en comparación al grupo control[197]. Calidad BAJA

Los ECA y las RS localizadas no han evaluado la aparición de resistencias al tratamiento, que es un objetivo principal de la supervisión del tratamiento[198]. Esta evaluación se ha realizado en estudios de cohortes observacionales en los que se ha obtenido el porcentaje de resistencias al tratamiento antituberculoso (principalmente a la rifampicina) tras la implantación generalizada de programas de supervisión del tratamiento y se ha comparado este porcentaje con registros restrospectivos previos a la implantación. Se han localizado tres estudios de cohortes con un número suficiente de pacientes incluidos y en las que la evaluación de las resistencias al tratamiento figuraba como objetivo del estudio. Estos estudios han mostrado una reducción signi- Calidad BAJA

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ficativa de las resistencias tras la implantación de estos programas. Los estudios fueron llevados a cabo en países de renta baja y representan a poblaciones sensiblemente diferentes entre ellas[199-201].

5.4.2 Evaluación de la estrategia DOTS

Una revisión narrativa puso de relieve la heterogeneidad existente en los programas de aplicación de la estrategia DOTS. La revisión identificó 32 estudios (ECA y estudios observacionales) que describieron un total de 30 programas diferentes y todos ellos incluyeron la TDO como elemento común. Sólo 13 incluyeron sistemas de evaluación continuada, 11 garantías para el suministro de los tratamientos, 9 mejorías en los análisis de laboratorio para la detección de los casos y 8 un compromiso político.

Calidad BAJA

Los estudios describieron otras iniciativas para mejorar el cumplimiento como cartas de recordatorio, incentivos económicos, bonos de transporte, donación de ropa o comida, participación de trabajadores sociales, programas educativos, entre muchos otros[202]. Otra RS reciente evaluó las percepciones sobre los condicionantes de la adherencia de los pacientes, personal sanitario u otras personas implicadas. Se destacó la complejidad y multiplicidad de factores que afectan a la adherencia y se concluyó que para mejorar la adherencia se requieren estrategias más centradas en los pacientes y una mayor atención a las barreras estructurales que impiden el acceso o la disponibilidad del tratamiento[203].

La OMS ha abogado por la implementación de la TDO en todos los pacientes, mientras que otras organizaciones orientadas a entornos más similares al nuestro como la CDC o la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona ha llegado al consenso de sugerir su implantación en grupos en los que el cumplimiento es inferior al 90%[204-205].

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	La observación directa de la toma de la medicación no ha demostrado de forma consistente una mayor curación o un mejor cumplimiento del tratamiento en los pacientes con tuberculosis pulmonar.
Calidad BAJA	La observación directa de la toma de la medicación podría disminuir las resistencias al tratamiento antituberculoso, especialmente a la rifampicina.
Calidad BAJA	Las diferentes estrategias de supervisión del tratamiento han demostrado aumentar la adherencia en su conjunto.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad BAJA	La observación directa de la toma de medicación es sólo un componente de un conjunto de estrategias destinadas a aumentar la adherencia al tratamiento. Debido a la heterogeneidad de éstas, se desconoce el impacto en su conjunto sobre resultados relevantes para los pacientes con tuberculosis pulmonar.

Recomendaciones

✓	La responsabilidad del éxito del tratamiento debe ser compartida entre los profesionales sanitarios a cargo de los pacientes y las autoridades sanitarias que aportan los medios necesarios.
✓	En todo paciente con tuberculosis que inicia tratamiento antituberculoso, se debe valorar el grado de adherencia potencial al tratamiento y realizar un seguimiento de la misma.
✓	Se debe motivar al paciente y destacar la importancia de conseguir una adherencia completa al tratamiento, tanto de la infección como de la tuberculosis activa.
✓	Las diferentes estrategias para incrementar la adherencia deben ser individualizadas en cada caso y consensuadas con el paciente.
FUERTE	No se recomienda la aplicación generalizada de la terapia directamente observada en todos los pacientes que reciben tratamiento para la tuberculosis.
FUERTE	Se recomiendan pautas directamente observadas en ciertas situaciones como en pacientes indigentes sin domicilio fijo, con una sospecha importante de bajo cumplimiento, con historia previa de bajo cumplimiento o en niños.
FUERTE	Se recomiendan diferentes estrategias para incrementar la adherencia como las cartas de recordatorio, llamadas telefónicas, las intervenciones educativas o las visitas a domicilio.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5 Tratamiento en grupos especiales

Preguntas para responder:

- Las personas con infección por el VIH, ¿presentan unas características y una evolución de la enfermedad tuberculosa diferentes a las personas no infectadas por este virus?
- ¿El tratamiento de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH, presenta más recaídas en comparación con las personas no infectadas por este virus?
- Las personas (adultos y niños) con tuberculosis e infección por el VIH, ¿se benefician de una pauta más prolongada de tratamiento antituberculoso?
- En personas (adultos y niños) con tuberculosis e infección por el VIH que requieren tratamiento antituberculoso y antirretroviral, ¿cuál es el manejo idóneo de estos tratamientos?
- ¿Cuál es el manejo apropiado del tratamiento para la enfermedad tuberculosa en situaciones especiales (personas con disfunción hepática, disfunción renal o mujeres embarazadas)?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5.1 Coinfección por el VIH

El manejo terapéutico de la co-infección por tuberculosis y VIH es complejo y en nuestro entorno lo llevan a cabo especialistas en ambas infecciones[17]. No es el objetivo de esta GPC profundizar en los detalles del manejo de esta situación compleja, para la que existen otras guías exclusivamente dedicadas a tal propósito[48, 206-207].

El riesgo de coinfección ya se encuentra incrementado en el mismo momento de la seroconversión por el VIH y va aumentando a medida que la enfermedad avanza. La presentación clínica de la tuberculosis (a menudo con formas extrapulmonares), los síntomas, las características radiológicas, las pruebas diagnósticas de laboratorio así como la frecuente afectación por micobacterias no tuberculosas confieren características diferenciales a la enfermedad en aquellos pacientes con una mayor alteración del sistema inmunitario. Es además conocido el alto potencial de presentar interacciones farmacológicas de las rifamicinas (sobre todo rifampicina) y los tratamientos antirretrovirales, siendo ambos grupos de fármacos imprescindibles en cualquier esquema terapéutico para la tuberculosis pulmonar y de la infección por el VIH respectivamente[208].

En los diversos estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de diversas pautas con fármacos antituberculosos se ha incluido un determinado porcentaje de pacientes con infección por VIH, generalmente

Calidad BAJA

escaso y que no ha sido suficiente para obtener conclusiones sólidas en este subgrupo de pacientes. Además, muchos de los estudios han sido realizados antes de la aparición y el uso generalizado del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)[140].

De forma general, la eficacia del tratamiento antituberculoso no difiere en los pacientes con o sin infección por VIH y diversos organismos nacionales e internacionales recomiendan el tratamiento habitual de seis meses de duración (2HRZE/4HR) administrado con fármacos en combinaciones a dosis fijas en los pacientes con tuberculosis pulmonar no tratados previamente[17,48,117,207].

La tasa de recaídas de la enfermedad tuberculosa en los pacientes infectados por el VIH es superior a la de las personas sin esta infección por lo que se ha sugerido el tratamiento con pautas más prolongadas, aunque esta posibilidad no ha sido adecuadamente evaluada en ECA.

Una RS evaluó las recaídas tras el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con pautas que contenían rifampicina en pacientes con y sin infección por el VIH. Se incluyeron 47 estudios experimentales y observacionales. Las recaídas al final del periodo de seguimiento en los pacientes con infección por el VIH fueron más frecuentes (7,0%) que en los pacientes sin infección (4,2%) (p=0,013) y también fueron más frecuentes en las pautas con una menor duración del tratamiento con rifampicina. En las pautas de hasta tres meses con rifampicina las recaídas fueron 3,4 veces más frecuentes en los pacientes con infección por VIH que en los pacientes sin infección[209]. Calidad BAJA

En un reciente estudio de cohortes retrospectiva de 6.934 personas con infección por el VIH analizó los resultados de 1.127 pacientes con el diagnóstico de tuberculosis. Se comparó la supervivencia de los pacientes que iniciaron simultáneamente un tratamiento antituberculoso y TARGA con los que no recibieron simultáneamente ambos tratamientos. El tratamiento simultáneo se asoció a una reducción significativa de la mortalidad (HR 0,37; IC95% 0,17 a 0,66) tras ajustar por diferentes factores pronóstico[210]. Calidad BAJA

En los pacientes con una situación inmunológica no deteriorada (> 350 linfocitos CD4), las principales recomendaciones coinciden en no retardar el inicio y en completar el tratamiento de seis meses para la tuberculosis antes de iniciar el TARGA con el objetivo de evitar el síndrome de reconstitución inmunológico y las interacciones farmacológicas con los fármacos que componen el TARGA[17,48,207,211].

Una situación clínica más compleja consiste en los pacientes con infección por el VIH con un estado inmunológico deteriorado (< 350 linfocitos CD4). En estos casos la mortalidad entre los pacientes afectos de tuberculosis pulmonar es elevada[211]. Los resultados de un reciente estudio de cohortes retrospectivas para un total de 700 pacien- Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tes con tuberculosis pulmonar mostraron una mayor mortalidad en los pacientes con infección por el VIH (23,5%) en comparación con los pacientes sin esta infección (4,5%). Asimismo la mortalidad atribuida a tuberculosis fue también superior en los pacientes infectados por HIV (15,3%) en comparación con los no infectados (7,4%). En el estudio sólo un 12% de los pacientes infectados por el VIH recibía TARGA y la mayoría presentaba unos valores de linfocitos CD4 inferiores a 200 células por mililitro[213].

Los pacientes con valores de linfocitos CD4 entre 200 y 350 células por mililitro requieren tratamiento antirretroviral. Para reducir el número e intensidad de las interacciones, se acepta la introducción del TARGA tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso. En los pacientes con valores de CD4 inferiores a 200 células por mililitro, se acepta que el tratamiento antirretroviral se debe introducir una vez se constate que el tratamiento antituberculoso se tolera (entre las dos y ocho semanas de tratamiento)[17,48,207,211].

El número de fármacos y familias de tratamientos antirretrovirales es cada vez superior y su manejo muy complejo. De todos modos, es útil conocer que los fármacos pertenecientes a la familia de los análogos de los nucleósidos (y nucleótidos), inhibidores de la transcriptasa inversa (zidovudina, lamivudina, didanosina, emtricitavina, estavudina, abacavir y tenofovir) no interaccionan con la rifampicina, mientras que los inhibidores de la transcriptasa inversa, los no análogos y los inhibidores de la proteasa, presentan interacciones en mayor o menor grado con las rifamicinas, especialmente con rifampicina.

Calidad BAJA

Una alternativa a la rifampicina es la rifabutina, que presenta una menor interacción con el tratamiento antirretroviral. Un solo ECA, realizado en pacientes con infección por el VIH, comparó la eficacia de la rifabutina con la rifampicina dentro de pautas de seis meses de duración para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. La eficacia global de los dos tratamientos fue similar aunque la rifabutina consiguió negativizar las baciloscopias más rápidamente que la rifampicina[214].

En los casos en que no se pueda usar una rifamicina (rifampicina o rifabutina), se acepta prolongar el tratamiento hasta los 18 meses con isoniacida y etambutol, con pirazinamida durante los dos primeros meses de la fase intensiva[17,48,207,211].

En niños, la duración óptima del tratamiento antituberculoso y el momento idóneo para introducir el tratamiento antirretroviral se desconocen. Algunos de los consensos sugieren que los niños con infección por el VIH y tuberculosis pulmonar deben recibir una pauta de seis meses de tratamiento[5]. Otros consensos sugieren un tratamiento más prolongado, hasta los nueve meses en la tuberculosis pulmonar y de hasta doce meses en la tuberculosis extrapulmonar[215]. El inicio del tratamiento antirretroviral requiere un ajustado balance entre la

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

progresión de la enfermedad hacia un estado de alteración inmunitaria, la toxicidad de ambos tratamientos, las interacciones, el riesgo del síndrome de reconstitución inmunológico, la edad del niño y la conveniencia de ambos tratamientos debido al elevado número de fármacos que se deben tomar diariamente. Se añade la dificultad que la población de CD4 en niños con una edad inferior a cinco años no se corresponde con la de los adultos[5].

Es una práctica habitual iniciar el tratamiento antirretroviral tras dos a ocho semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, una vez comprobado que éste se tolera adecuadamente[5,216].

5.5.1.1 Interacciones farmacológicas del tratamiento antituberculoso y el tratamiento antirretroviral

Es ampliamente conocido el potencial de interacciones medicamentosas de tipo farmacocinético entre el tratamiento antituberculoso, sobre todo el grupo de las rifamicinas, con muchos de los tratamientos antirretrovirales. Las rifamicinas tienen la capacidad de inducir la síntesis y por ello la actividad de diferentes enzimas del complejo enzimático P450, principalmente los enzimas CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C9 y en menor medida los CYP2C19 y CYP2D6. El potencial de activación de estos enzimas también es diferente entre las rifamicinas. Así la rifampicina presenta la mayor capacidad de inducir el metabolismo de otros fármacos (reduciendo su concentración en plasma y en algunos casos su eficacia), seguida de la rifapentina y de la rifabutina, que presenta una capacidad de inducción enzimática mucho menor.

El centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC) ha editado un documento reciente (2007) donde se pueden encontrar resumidas las principales interacciones entre los antirretrovirales y la rifampicina así como los ajustes de dosis o pauta más apropiados. Una adaptación de esta información se presenta en el **anexo 9.**

A pesar de la complejidad de las interacciones, el papel clave de las rifamicinas en el tratamiento de la tuberculosis obliga a que en los pacientes con infección por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral, estas interacciones se tengan en consideración. Esto no debe ser motivo para excluir las rifamicinas de forma sistemática de las pautas de un tratamiento antituberculoso o para no iniciar un tratamiento antirretroviral que se considere indicado.

5.5.1.2 Reacciones paradójicas

Durante el tratamiento de la tuberculosis se han descrito reacciones paradójicas de tipo inmune (síndrome de reconstitución inmunológico). Estas reacciones se caracterizan por presentar fiebre, aumento de los infiltrados pulmonares o del exudado pleural y aumento de los ganglios cervicales, torácicos o abdominales tras el inicio del tratamiento. Este tipo

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

de reacciones, que pueden llegar a ser graves, se han descrito en más de una tercera parte de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral y antituberculoso de forma conjunta[217-218]. No obstante en las personas sin infección por el VIH también se han descrito reacciones paradójicas tras el inicio del tratamiento antituberculoso.

5.5.2 Tratamiento en pacientes con disfunción hepática

La isoniacida, la rifampicina y la pirazinamida pueden causar hepatotoxicidad con diferentes grados de intensidad y frecuencia. Aumentan la probabilidad de presentar efectos adversos hepáticos la administración conjunta, el abuso de alcohol o la edad. Además, los ECA no han incluido participantes con enfermedad hepática establecida, aunque diferentes estudios observacionales han mostrado una mayor incidencia de hepatotoxicidad del tratamiento antituberculoso en niños, mujeres y personas con infección por el virus de la hepatitis tipo B (VHB) o el virus de la hepatitis tipo C (VHC)[141].

El manejo de los pacientes con enfermedad hepática crónica, sobre todo si se encuentra en fases clínicas evolucionadas, o con hepatitis aguda es complejo y debe realizarlo un especialista. De forma general, las principales recomendaciones se orientan hacia evitar el uso de pirazinamida, realizar tratamientos más prolongados con isoniacida y rifampicina (siempre que sean tolerados) junto con fármacos con menor potencial hepatotóxico como la estreptomicina, el etambutol o las fluoroquinolonas. El seguimiento clínico y analítico de los pacientes en estas situaciones debe ser estrecho[17,141].

5.5.3 Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal

La isoniacida y la rifampicina se metabolizan en el hígado y por tanto, en la mayoría de los casos de personas con alteración de la función renal, la pauta estándar de seis meses se puede utilizar a las dosis habituales. Por el contrario la pirazinamida y el etambutol tienen una eliminación renal importante (sus metabolitos o de forma inalterada) por lo que requieren de ajustes de la dosis ajustadas a la edad y al grado de insuficiencia renal.

La estreptomicina, el etambutol y muchos de los fármacos de segunda línea pueden causar nefrotoxicidad. Si fuera necesaria su administración, en los casos de intolerancia o resistencias, la dosis se debería ajustar en función del filtrado glomerular. En los pacientes en programa de diálisis renal, los fármacos deben administrarse tras la diálisis dado que son eliminados durante este proceso[17,117].

5.5.4 Tratamiento en mujeres embarazadas

El embarazo o la lactancia no deberían modificar el tratamiento estándar de la tuberculosis. Los tratamientos que conforman las pautas habituales tienen una dilatada experien-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

cia de uso y actualmente se indican en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia por su escaso potencial de alterar el desarrollo fetal humano a las dosis y duración del tratamiento habitual.

Antes del inicio del tratamiento con otros principios activos de segunda línea se debe, sin embargo, ponderar el beneficio y los potenciales riesgos, como en el caso de la cicloserina, o las fluoroquinolonas. Están contraindicadas la estreptomicina, la kanamicina, la protionamida/etionamida, la amikacina o la capreomicina durante el embarazo. Diferentes sociedades de nuestro entorno (SEPAR) o internacionales (OMS) coinciden en este punto[17,207].

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	La eficacia de las pautas de tratamiento de los pacientes con tuberculosis no tratados previamente e infección por el VIH, no difiere de los pacientes sin infección por el VIH.
Calidad BAJA	Las personas con infección por el VIH y tuberculosis pulmonar sufren más recaídas del tratamiento. Las pautas de tratamiento con una duración reducida de la rifampicina sufren un elevado número de recaídas.
Calidad BAJA	La eficacia de las pautas antituberculosas con rifampicina o con rifabutina es similar en los pacientes con infección por el VIH. La rifampicina tiene un elevado potencial de interacciones farmacológicas con los fármacos antirretrovirales. El potencial de interacciones con la rifabutina es menor. La isoniacida, la rifampicina y la pirazinamida pueden causar hepatotoxicidad, sobre todo en personas de más edad o que presentan una alteración de la función hepática previa. La estreptomicina, el etambutol y algunos fármacos antituberculosos de segunda línea tienen un metabolismo renal importante. Los tratamientos que conforman las pautas habituales tienen un escaso potencial de alterar el desarrollo fetal y su administración se considera segura durante el embarazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

✓	El manejo terapéutico de la tuberculosis en las personas con infección por el VIH lo debe llevar a cabo un especialista en ambas infecciones.
DÉBIL	En los pacientes adultos y niños con infección por el VIH y tuberculosis pulmonar no tratada previamente, se recomienda una pauta de seis meses de duración con isoniacida y rifampicina y suplementada los dos primeros meses por pirazinamida y etambutol.
FUERTE	En las pautas de tratamiento de pacientes con tuberculosis e infección por el VIH, se recomienda mantener la rifampicina, siempre que sea posible.
✓	La introducción del tratamiento antirretroviral en un paciente que recibe tratamiento antituberculoso debe valorarse individualmente atendiendo al estado inmunológico y con el objetivo de evitar interacciones entre los tratamientos.
✓	En los pacientes con infección por el VIH y > 350 linfocitos CD4 se sugiere realizar primero el tratamiento antituberculoso e introducir, una vez completado, el tratamiento antirretroviral.
✓	En los pacientes con infección por el VIH y entre 200 y 350 linfocitos CD4, se sugiere introducir el tratamiento antirretroviral tras los dos primeros meses de tratamiento antituberculoso.
✓	En los pacientes con infección por el VIH y < 200 CD4 se sugiere introducir el tratamiento antirretroviral entre las dos y ocho semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, si éste presenta una correcta tolerancia.
✓	En los niños, es razonable introducir el tratamiento antirretroviral entre las dos y ocho semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, valorando individualmente el estado inmunológico del paciente y la conveniencia del tratamiento conjunto. En caso de gravedad pueden iniciarse ambas terapias simultáneamente.
DÉBIL	Se recomienda la sustitución de la rifampicina por la rifabutina en una pauta antituberculosa de 18 meses si existe un elevado riesgo elevado de interacciones o con el tratamiento antirretroviral.
✓	El manejo de los pacientes con enfermedad hepática crónica debe realizarlo un especialista, sobre todo si se encuentra en fases clínicas evolucionadas.
✓	Se debe disponer de una analítica con la función hepática antes de iniciar el tratamiento antituberculoso y repetirla regularmente, sobre todo en aquellos pacientes con un consumo crónico de alcohol, en tratamiento con otros fármacos hepatotóxicos, con infección crónica por virus de la hepatitis o por el VIH o con una enfermedad hepática conocida.
✓	La estreptomicina y el etambutol requieren de ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal.
✓	En la mayoría de los casos, se sugiere realizar un tratamiento antituberculoso estándar en las mujeres embarazadas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.6 Principios generales del tratamiento de casos resistentes

Preguntas para responder:

- En los casos de tuberculosis multirresistente, ¿el tratamiento con pautas estandarizadas es más beneficioso que el tratamiento individualizado?

El manejo de los pacientes con tuberculosis multirresistente es complejo y su abordaje multidisciplinar. Se requiere un compromiso político (protocolos de actuación), estrategias de detección y diagnóstico rápido de los casos, estrategias de tratamiento adecuado y un registro adecuado. Supera el alcance de la presente GPC establecer unas pautas de diagnóstico, tratamiento, prevención y seguimiento de los pacientes con tuberculosis multirresistente. Existen guías ampliamente aceptadas y difundidas que han tratado este tema en profundidad[219]. Además, el manejo de los casos de tuberculosis multirresistente (en cualquiera de sus formas) debe realizarse por personas especialistas.

La resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos es en general por mutación genética espontánea. Se conocen los genes implicados en la aparición de la mayoría de las resistencias a los fármacos de primera línea. Esto ha permitido desarrollar pruebas de laboratorio que, en poco tiempo, diagnostican la resistencia a la rifampicina e isoniacida principalmente. Las resistencias se clasifican como primarias, en aquellos pacientes que nunca han recibido tratamiento antituberculoso y en las que se supone un contagio con microorganismos resistentes, y secundarias o adquiridas, en pacientes que han recibido un tratamiento previo incorrecto.

La determinación de si un paciente tiene una tuberculosis resistente a fármacos se realiza sólo a través de una confirmación *in vitro* en el laboratorio. La definición de tuberculosis multirresistente confirmada es aquella tuberculosis en que las cepas aisladas del paciente se demuestran resistentes (*in vitro*) al menos a la isoniacida y a la rifampicina[219].

Según la OMS, un tratamiento de primera línea apropiado para los casos susceptibles es la mejor forma de prevenir la adquisición de resistencias a los fármacos. La transmisión primaria se podría detener con la identificación a tiempo de los casos resistentes y el uso de regímenes de tratamiento adecuados. La implementación de estrategias de TDO durante el tratamiento de los casos resistentes actuaría de forma sinérgica para eliminar la mayoría de las potenciales fuentes de transmisión de tuberculosis resistente a fármacos[219].

A grandes rasgos, existen tres tipos de estrategias terapéuticas, independientemente de que todos los casos deben disponer del diagnóstico (*in vitro*) de susceptibilidades:

1. Un régimen **estandarizado** que se diseña en base a las diferentes categorías definidas por un registro de resistencias (sin

Ha transcurrido hasta 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

conocer las resistencias individuales de los pacientes). Todos los pacientes en la misma situación reciben el mismo tratamiento.

2. Un tratamiento **empírico** en base a la historia previa del paciente y los resultados de un registro de resistencias representativo del paciente.
3. Un tratamiento **individualizado**, en base a la historia previa del paciente y los resultados y de las pruebas de susceptibilidad.

Los regímenes estandarizados permiten el acceso al tratamiento a la mayoría de los enfermos, mientras que los tratamientos individualizados requieren una infraestructura importante para permitir el diagnóstico por laboratorio incluso a los fármacos de segunda línea aunque podrían evitar la exposición a fármacos potencialmente tóxicos y caros a los que el paciente fuera resistente.

Es común el manejo de los casos de tuberculosis multirresistente con una combinación de estrategias. En los casos que no se disponga de una prueba rápida de diagnóstico de sensibilidades, se introduce un tratamiento empírico a la espera de los resultados para seguir con un tratamiento estandarizado o individualizado. En nuestro entorno, que habitualmente se dispone del resultado de los métodos rápidos en pocos días, el tratamiento estandarizado o individualizado se instaura tras conocer los resultados.

De forma general, todo régimen de tratamiento debe consistir en al menos cuatro fármacos a los que se tiene constancia de que el paciente es susceptible, con una administración, idealmente diaria y durante un mínimo de 18 meses de duración. El paciente debe seguir una pauta de TDO[219].

Una RS reciente (33 estudios, 8.506 participantes) evaluó los resultados obtenidos con el tratamiento con pautas estandarizadas o individualizadas que incluían fármacos de segunda línea, en pacientes con tuberculosis multirresistente. Se excluyeron los estudios con casos extremadamente resistentes. Todos los estudios incluidos fueron cohortes retrospectivas, con una importante heterogeneidad en las características (duración del tratamiento y tratamientos previos, inclusión de personas con infección por el VIH, definición de curación). En su conjunto el porcentaje de curación fue del 62% (IC95% 58% a 67%). Los porcentajes de curación de las pautas de tratamientos individualizados (64%, 29 estudios) no difirieron de forma significativa de las pautas estandarizadas (54%, 5 estudios), aunque la variabilidad de los resultados fue muy importante. Por el contrario, las pautas con una duración superior a 18 meses con TDO (12 estudios) mostraron un porcentaje de curación (69%; IC95% 64 a 73%), significativamente superior a las pautas más cortas o sin TDO (22 estudios) (58%; IC95% 52 a 64%)[220].

Calidad BAJA

Los **fármacos antituberculosos de primera línea,** isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol de administració oral, son los más potentes, mejor tolerados y los que deben componer la base del tratamiento una vez conocidas las resistencias.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los **fármacos inyectables** como la estreptomicina, la kanamicina, la amikacina, o la capreomicina, consisten a menudo en agentes de elección para completar las pautas.

Las **fluoroquinolonas** (preferiblemente moxifloxacina o levofloxacina) se deben incluir en todo régimen si se comprueba que no existen resistencias también a este grupo de fármacos.

En ciertos casos, para completar un régimen se requiere el uso de fármacos de segunda línea como, la protionamida, la cicloserina, la tioacetazona, la clofamicina o el PAS.

Un paciente con tuberculosis multirresistente que ha completado los primeros 12 meses de tratamiento se considera **curado** si presenta al menos cinco cultivos negativos, recogidos con una diferencia de al menos un mes. Si uno de ellos es positivo en ausencia de clínica sugestiva, se considera curado si presenta posteriormente tres cultivos negativos consecutivos recogidos en las mismas condiciones. Se considerará **fallo terapéutico** si dos o más de los cinco cultivos son positivos o uno de los tres últimos cultivos. También si el tratamiento ha tenido que ser retirado por intolerancia al mismo. Se considera un **tratamiento incompleto** si se ha interrumpido durante un mínimo de dos meses consecutivos por cualquier razón. Un paciente que ha finalizado el tratamiento establecido pero no puede considerarse curado según la anterior definición, se debe considerar como **tratamiento completo.**

5.6.1. Retratamientos

Calidad MODERADA

Un caso tratado previamente es aquel paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso (excluyendo quimioprofilaxis) al menos durante un mes. Estos casos incluirían las recidivas, los tratamientos tras abandono, los fallos terapéuticos y otros casos como los crónicos.

El principal problema derivado de los retratamientos es la aparición de resistencias, a la isoniacida sola o a múltiples fármacos.

Debido a este riesgo, los pacientes que requieren un retratamiento se debe investigar el o los tratamiento anteriores y disponer del diagnóstico de susceptibilidades al menos a través de métodos clásicos (fenotípicos o de cultivo líquido) y idealmente a través de métodos de detección rápida **(apartado 4.5).**

El fracaso o recidiva pueden ser debidos al abandono del tratamiento inicial. En los casos que el abandono del tratamiento no es superior a un mes y el seguimiento fue regular hasta ese momento se instaura de nuevo el mismo tratamiento hasta completar la pauta. En los casos en los que la interrupción es superior a un mes o hay constancia de una baciloscopia positiva durante la interrupción se inicia de nuevo la pauta desde el inicio.

En el caso de detectar resistencia a uno o más fármacos, se deben seguir las directrices generales de tratamiento de casos resistentes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	El tratamiento de las formas de tuberculosis multirresistente consigue un bajo porcentaje de curación.
Calidad BAJA	Los porcentajes de curación son ligeramente superiores para las pautas individualizadas en comparación a las pautas estandarizadas.
Calidad BAJA	El tratamiento directamente observado de las formas de tuberculosis multirresistente durante al menos 18 meses consigue mejorar las curaciones.
Calidad MODERADA	Los personas con tuberculosis tratadas previamente presentan más resistencias a uno o más fármacos en comparación a las personas que no han recibido nunca tratamiento.

Recomendaciones

✓	El manejo de un paciente con tuberculosis multirresistente debe realizarlo un especialista.
✓	Las pautas de tratamiento de tuberculosis multirresistente deben constar de al menos cuatro fármacos a los que el paciente no ha mostrado ser resistente.
FUERTE	En los pacientes con tuberculosis multirresistentes, se recomienda una duración mínima del tratamiento de 18 meses, siguiendo una pauta individualizada o estandarizada de tratamiento directamente observado.
✓	Un paciente con tuberculosis multirresistente puede considerarse curado si ha completado el primer año de tratamiento y presenta al menos cinco cultivos negativos (recogidos mensualmente).
FUERTE	Se recomienda realizar el estudio de sensibilidad en los casos de retratamiento.
✓	En los pacientes que abandonan el tratamiento durante menos de un mes con un seguimiento completo, se sugiere reiniciar el tratamiento hasta completar la pauta.
✓	En los pacientes que abandonan el tratamiento durante más de un mes o con una baciloscopia positiva durante la interrupción, se sugiere iniciar de nuevo la pauta desde el inicio.

5.7 Seguimiento del paciente

Preguntas para responder:

- ¿Cuál es el control idóneo de un paciente que inicia tratamiento antituberculoso?

El tratamiento y el seguimiento de la mayoría de personas con tuberculosis pulmonar puede realizarse en atención primaria, así como realizar un aislamiento domiciliario. De todos modos si no se disponen de los medios suficientes para realizar un seguimiento adecuado, el

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

médico no tiene la experiencia suficiente (cada vez más común en países de baja endemia) o en ciertos casos como los que se detallan en el **algoritmo 1,** el seguimiento debería realizarse en unidades de atención especializada ambulatoria o incluso requerir el ingreso hospitalario.

La prescripción de un tratamiento adecuado y el cumplimiento estricto del mismo deberían asegurar la eliminación de la infección o la curación de las personas con tuberculosis. Las consecuencias para el paciente y la sociedad de que el tratamiento no resulte curativo obligan a un seguimiento clínico, analítico, bacteriológico y radiológico durante toda la duración del tratamiento.

El **control clínico**: se aconseja una primera visita clínica en las dos primeras semanas, una visita al mes durante la fase de iniciación y espaciar las visitas posteriormente según evolución. El control clínico tiene como objetivo detectar precozmente una posible toxicidad del tratamiento que podría motivar su abandono, registrar la eficacia y cumplimiento de la medicación ajustando las dosis si fuera oportuno y valorar posibles interacciones con cualquier medicación concomitante.

El seguimiento a través de **análisis de sangre** (hemograma y bioquímica) debería realizarse de forma precoz (en la visita clínica de las dos primeras semanas) y durante el tratamiento aproximadamente cada dos meses. En los casos con alteraciones analíticas relacionadas con el tratamiento, los controles analíticos deberían hacerse con más frecuencia y hasta la normalización de los valores analíticos.

El seguimiento **radiológico** de los pacientes con tuberculosis pulmonar se realiza a los dos meses del inicio del tratamiento y al finalizar el mismo o en cualquier momento que se sospeche un complicación. En los casos de tuberculosis extrapulmonar se realiza un seguimiento con las pruebas de imagen que condujeron al diagnóstico.

El seguimiento **bacteriológico** en los pacientes con tuberculosis pulmonar en los que es factible la obtención de muestra, se realizará en el primer mes, el segundo, el cuarto y al final del tratamiento. Si el cultivo del segundo mes persiste positivo, el seguimiento debe ser mensual.

Las recaídas o recurrencias se definen como aquellas personas que desarrollan la enfermedad tras un tratamiento completo, pero que durante el mismo mostraron cultivos negativos (**anexo 4**). Los diferentes ECA realizados con pautas estándar de seis meses de duración han mostrado porcentajes de recaídas relativamente bajos (1% a 2%) a los dos años de seguimiento[123] y de hasta el 3,4% a los 5 años de seguimiento[122]. Múltiples factores del huésped, del tratamiento y de la enfermedad se asocian a un mayor riesgo de recaídas.

Calidad BAJA

Diversos estudios observacionales recientes han evaluado los factores asociados a un mayor riesgo de recaídas. Entre los factores observados se encuentran la presencia de enfermedad extrapulmonar, formas pulmonares con cavitación en la radiografía inicial, la infección por VIH, la baja adherencia al tratamiento, la resistencia a los fármacos, o el tratamiento intermitente[221-227].

Particularmente más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los resultados de una RS de estudios de cohortes mostraron resultados similares para las pautas intermitentes, con un riesgo de recaída casi tres veces superior a las pautas de tratamiento diario[130]. Más recientemente una RS de ECA y estudios observacionales mostró una ámplia variabilidad en los porcentajes de recaída al tratamiento antituberculoso de seis meses de duración y en programa DOTS (0% al 14%). La importante heterogeneidad de los estudios impidió observar los factores asociados a recurrencia (185). Un reciente estudio retrospectivo en nuestro entorno calculó la tasa de recurrencias, estimándose en 0,53 casos por 100 personas y año de seguimiento. Los factores que se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de recurrencia fueron el sexo masculino (HR 4,3; IC95% 1,3 a 14,6), las personas inmigrantes (HR 3,2; IC95% 1,2 a 9) y el uso de drogas por vía parenteral (HR 2,9; IC95% 1,3 a 6,4)[228].

5.7.1 Seguimiento de la toxicidad secundaria al tratamiento

Antes del inicio del tratamiento es importante que se informe al paciente sobre la infección y la enfermedad tuberculosa, resaltando la importancia de un buen cumplimiento del tratamiento y de evitar la ingesta de alcohol. En el **anexo 12** se presentan las principales acciones en el seguimiento de los pacientes en tratamiento antituberculoso que presentan efectos adversos al mismo y el **algoritmo 2** presenta una propuesta para el manejo de una posible hepatotoxicidad.

Por lo general se realiza un seguimiento analítico de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante la duración del mismo, sobre todo en los personas mayores de 35 años o con sospecha de toxicidad independiente de la edad que tengan.

Los pacientes deben ser informados sobre cómo reconocer los signos de una posible toxicidad hepática debida al tratamiento y en su caso, interrumpir el tratamiento y consultar a un médico. La aparición de fiebre, malestar, vómitos persistentes, ictericia o deterioro general sin causa aparente, debe hacer sospechar toxicidad hepática.

Calidad BAJA

La isoniacida y la rifampicina y en menor medida la pirazinamida son causa de toxicidad hepática en el tratamiento de la tuberculosis. Hasta un 33% de las personas que reciben tratamiento pueden presentar algun tipo de afectación hepática. Otros factores se han asociado a un incremento de la toxicidad, el principal de ellos es la edad (personas con edad superior a 35 años). Diversos estudios observacionales han mostrado resultados poco consistentes para el riesgo de toxicidad hepática en mujeres, el consumo de alcohol, los acetiladores lentos, las personas con infección por el VIH, el VHB o el VHC[141].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	El tratamiento completo con pautas estándar tiene un riesgo relativamente bajo de recidiva.
Calidad BAJA	Ciertos factores como las formas pulmonares cavitadas, las formas extrapulmonares, la infección por el VIH, la baja adherencia, la resistencia a los fármacos, o el tratamiento intermitente, tienen un mayor riesgo de recidiva.
Calidad BAJA	La afectación hepática durante el tratamiento antituberculoso es frecuente, sobre todo en personas con más de 35 años.

Recomendaciones

✓	Si se disponen de los medios suficientes, el tratamiento, el control y el aislamiento de la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar puede realizarse a nivel de atención primaria.
✓	Existen una serie de condiciones clínicas en las que se aconseja un seguimiento específico por atención especializada e incluso ingreso hospitalario **(algoritmo 1).**
✓	Es importante conocer los centros especializados de referencia de cada zona donde se debe dirigir el paciente en caso de estar indicado.
✓	El seguimiento de las personas que inician tratamiento para la tuberculosis debe consistir en un seguimiento clínico, analítico y microbiológico en las dos primeras semanas para posteriormente realizar un seguimiento clínico mensual, analítico y bacteriológico cada dos meses y el control radiológico y bacteriológico al finalizar el tratamiento.
✓	En los casos con alteraciones analíticas, cultivos positivos tras el segundo mes, si se sospecha alguna complicación o en niños el seguimiento clínico debe ser aún más estrecho.
✓	En los pacientes que presentan valores de los enzimas hepáticos cinco veces superiores a los valores normales, o con signos y síntomas de colestasis, se debe interrumpir toda medicación con potencial hepatotóxico y realizar un estrecho seguimiento para valorar su reintroducción o el cambio por pautas con fármacos no hepatotóxicos.
DÉBIL	En la mayoría de los pacientes no se recomienda el seguimiento clínico tras haber completado correctamente el tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6. Prevención de la tuberculosis

6.1 Medidas de aislamiento

Preguntas para responder:

- ¿Cómo debe realizarse el aislamiento respiratorio de un paciente con tuberculosis y capacidad contagiante?
- ¿Qué medidas se deben adoptar para disminuir la transmisión nosocomial de la tuberculosis?

6.1.1 Transmisión de la enfermedad

La tuberculosis es una enfermedad de transmisión predominantemente aérea, poco contagiosa comparada con otras enfermedades infecciosas, y se requiere un contacto cercano y sostenido para el contagio. Al toser, estornudar, hablar o cantar, los pacientes expelen gotas minúsculas (de 1 a 5 µm) que pueden contener uno o varios bacilos y se diseminan fácilmente por las habitaciones y las conducciones de aire acondicionado. Al respirar estas gotas penetran con facilidad en las vías respiratorias con lo que los bacilos llegan hasta los alvéolos pulmonares. Una habitación o estancia bien ventilada consigue eliminar la mayoría de estas partículas[3].

Los pacientes con tuberculosis sensible a los fármacos de primera línea, tratados adecuada y precozmente dejan de ser contagiosos en unas dos semanas, disminuyendo la tos y la concentración de bacilos en esputo. Por tanto, la detección de casos y su tratamiento son los métodos más efectivos para el control de la enfermedad[229].

6.1.2 Medidas de control nosocomial

La transmisión hospitalaria de la tuberculosis, tanto hacia los pacientes como hacia los trabajadores estaba claramente documentada ya en la era preantibiótica pero la aparición de tratamientos eficaces consiguió reducirla de modo que muchos programas de control nosocomial fueron desmantelados. Los brotes nosocomiales de tuberculosis multirresistente en la década de los años 80 causaron numerosos casos, sobre todo entre pacientes infectados por el VIH, con una elevada letalidad. Estos brotes estimularon de nuevo la investigación en medidas de control administrativas, estructurales y de protección individual que, al ser implantadas conjuntamente, produjeron una disminución importante en la transmisión nosocomial de la enfermedad aunque el impacto aislado de cada una de las medidas es desconocido[230,231].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una reciente RS de estudios observacionales (cohortes, registros) mostró que en los países de renta alta, un 24% del personal sanitario tenía infección tuberculosa latente (con resultados de prueba de tuberculina positiva), aunque los porcentajes fueron muy variables (del 4% al 46%). Se consideraron factores de riesgo de infección el trabajar en servicios de medicina interna o pneumología, la antigüedad en el trabajo y el número de pacientes con tuberculosis ingresados en el centro con o sin infección por el VIH concomitante. Todos los estudios señalaron que el personal sanitario expuesto a este tipo de pacientes tiene un riesgo por encima de la población general de infectarse con *M. tuberculosis*[230]. Calidad BAJA

Un panel de expertos elaboró una revisión narrativa sobre la asociación entre ventilación (flujos de aire) y la transmisión de infecciones por vía aérea en los edificios. Se incluyeron 40 estudios, todos ellos observacionales, 18 de ellos referidos a tuberculosis. Se concluyó que todavía no hay suficiente información acerca de los requerimientos mínimos de ventilación en el entorno hospitalario o extrahospitalario[232]. Calidad BAJA

Actualmente se dispone de toda una jerarquía de medidas encaminadas a disminuir la transmisión nosocomial de la tuberculosis. Las medidas de control deben aplicarse a todos los pacientes en que se sospeche una tuberculosis laríngea o pulmonar, sin olvidar nunca las medidas de precaución estándar que forman parte sistemáticamente de la atención a todos los pacientes[233].

6.1.2.1 Medidas organizativas

Las medidas organizativas están orientadas a disminuir el riesgo de exposición y la posibilidad de infectarse. Los controles administrativos diseñados para la detección rápida, el aislamiento, el diagnóstico y el tratamiento de los enfermos tuberculosos son muy importantes. Constan de:

1. Identificación, aislamiento, diagnóstico e inicio del tratamiento precoces de las personas con signos o síntomas sugestivos de tuberculosis, con la finalidad de evitar las demoras innecesarias.
2. Aislamiento respiratorio correcto de los enfermos con tuberculosis pulmonar o laríngea. Los pacientes deben usar una mascarilla quirúrgica mientras estén en zonas comunes para:
   - Atención breve en consultas ambulatorias.
   - Traslados (incluido el transporte sanitario) entre los centros para la realización de pruebas diagnósticas.
   - Las zonas de esperas en enfermos con sospecha de tuberculosis.
3. Los enfermos con el mismo tipo de tuberculosis no resistente pueden compartir habitación de aislamiento. Deben restringirse al máximo las visitas y la entrada del personal sanitario en la habitación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Programación de los procedimientos asistenciales al final de la jornada en pacientes con sospecha de tuberculosis o tuberculosis confirmada.
5. Determinación del riesgo de transmisión de tuberculosis según el área. Las áreas de mayor riesgo son: urgencias, unidad de cuidados intensivos, salas de broncoscopias, salas de inducción del esputo, salas de terapia inhaladora, quirófanos, laboratorios de microbiología, salas de autopsias, plantas de ingreso y consultas externas[33, 233-234].

6.1.2.2 Medidas estructurales

Las medidas estructurales constan de los siguientes elementos:

1. Sistemas de ventilación y circulación del aire adecuados en las áreas de riesgo de transmisión con un mínimo de seis recambios de aire por hora.
2 Habitaciones de aislamiento aéreo correctamente preparadas con presión negativa, presión diferencial de 2.5 Pa con el exterior (**anexo 10**).
3. Gestión y eliminación correctas de los residuos generados por los enfermos con tuberculosis.
4. Limpieza y desinfección del material crítico, semicrítico y no crítico sin adoptar medidas adicionales, excepto para los broncoscopios, que se han asociado a brotes de tuberculosis nosocomial. En estos aparatos debe emplearse un desinfectante de alto nivel, tras una buena limpieza para retirar la materia orgánica. Tanto en el domicilio como en el hospital, la limpieza y desinfección de los dormitorios y de los materiales utilizados por los pacientes se realizará siguiendo los procedimientos generales, no siendo necesario adoptar medidas adicionales. La ropa de cama o personal y los objetos de aseo y comida no transmiten la enfermedad.
5. Disponer de una habitación de aislamiento aéreo por cada 120 camas, aunque se puede aumentar su número en función del número de pacientes ingresados por tuberculosis anualmente. En caso de no disponer de este tipo de habitaciones, todos los pacientes en los que se sospeche o se confirme una tuberculosis deberán llevar una mascarilla quirúrgica. Además se les debe instruir en cambiarla si se humedece. También deberán observar medidas higiénicas básicas como taparse la boca con un pañuelo de un sólo uso al toser cuando no llevan máscara[233].

6.1.2.3 Medidas de protección individual

1. Equipos de protección individual para prevenir la inhalación de partículas infecciosas. Son medidas complementarias a emplear cuando el riesgo de contagio no puede controlarse mediante medidas organizativas. Los trabajadores expuestos a enfermos con tuberculosis deben utilizar respiradores tipo FFP3 (**anexo 10**), homologados según normas europeas que deberán emplearse en las siguientes circunstancias:
    - Realización de broncoscopias, técnicas de inducción de esputo, aspiración de secreciones o tratamientos aerosolizados, en pacientes sospechosos o diagnosticados de tuberculosis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Autopsias de pacientes con clínica sugestiva de tuberculosis o tuberculosis confirmada.
- Drenaje de abscesos tuberculosos.
- Traslados en ambulancia de estos pacientes.
- Entrada en las habitaciones de aislamiento, los primeros quince días de tratamiento correcto (preferiblemente con TDO).
- Laboratorios que procesan muestras para la identificación de micobacterias.

6.1.2.4 Medidas específicas de prevención y control de la tuberculosis en los trabajadores sanitarios

Las medidas preventivas en los trabajadores sanitarios son:

1. Realización de la prueba de la tuberculina al personal sanitario que trabaje en áreas de riesgo en el momento de la incorporación laboral y periódicamente si la prueba es negativa. Dicha periodicidad se establecerá en función de si desarrolla sus tareas habituales en las áreas de mayor riesgo de infección. Se realiza la prueba en dos pasos: una primera prueba y si ésta es negativa se practica una segunda **a la semana.** En caso de positivización de la primera prueba de la tuberculina se considerará que el trabajador ya estaba infectado, excluyéndose así la conversión y valorándose el inicio del tratamiento de infección latente una vez descartada la enfermedad activa. En caso de positivización de la segunda prueba de la tuberculina se tratará de un Efecto Booster, excluyéndose así la conversión[233]. No se han realizado estudios para evaluar el rendimiento de los tests de IGRA en trabajadores.
2. Formación continua de los trabajadores sanitarios, centrada especialmente en la identificación de los signos y los síntomas de tuberculosis, sus mecanismos de transmisión y la prevención de la enfermedad.
3. Los trabajadores sanitarios con algún tipo de inmunodepresión deben ser destinados a zonas de bajo riesgo de infección tuberculosa (**anexo 10**).
4. Los trabajadores sanitarios con sospecha de tuberculosis deben ser evaluados diligentemente y no se reincorporarán al trabajo hasta que se haya descartado dicho diagnóstico o bien hasta que haya constancia escrita de que ha respondido al tratamiento y ya no son infecciosos. Debe realizarse siempre el antibiograma para investigar la aparición de resistencias. El facultativo responsable (médico de empresa) se encargará de pautar el tratamiento correcto y de efectuar el estudio de contactos del trabajador[233].

6.1.3 Manejo del paciente en el hospital

Los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar o laríngea deberían estar el menor tiempo posible en contacto próximo con otros

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

pacientes o personas en los centros sanitarios. Éstos deben minimizar el riesgo de transmisión y sólo proponer el ingreso hospitalario en casos estrictamente necesarios o si no es posible el aislamiento domiciliario[20,234].

Un paciente con sospecha de tuberculosis o tuberculosis confirmada se considera que es contagioso en cualquiera de estas dos situaciones:

1. Tose espontáneamente o durante la inducción de esputo o presenta una baciloscopia positiva.
2. No está recibiendo tratamiento, acaba de empezarlo o a pesar de la medicación no presenta una mejoría clínica o bacteriológica.

Sin embargo hay otros parámetros que pueden hacer sospechar que un paciente puede ser contagioso como la extensión de la enfermedad, la presencia de lesiones cavitadas en la radiografía de tórax, el grado de positividad de la baciloscopia, la frecuencia e intensidad de la tos, la probabilidad de una tuberculosis resistente al tratamiento, así como la naturaleza y circunstancias del caso índice.

Por el contrario se considera que deja de ser contagioso si[20,233]:

1. Hay una mejoría clínica del paciente y
2. Cumple tres semanas de tratamiento estándar correcto y/o
3. Se consiguen tres baciloscopias de esputo negativas en intervalos de hasta 24 horas de forma consecutiva y al menos uno recogido por la mañana.

La sola negatividad de la baciloscopia de esputo no significa que el paciente no sea contagioso. Se han descrito hasta un 17% de casos secundarios asociados a pacientes con tuberculosis pulmonar y baciloscopia negativa mediante técnicas de epidemiología molecular[235].

Los criterios de aislamiento aéreo son producto del consenso, así como también el momento adecuado en que se puede levantar este aislamiento. Un estudio prospectivo realizado en nuestro medio en 184 pacientes mostró que en el 22% se negativizaron la baciloscopia y el cultivo a las dos semanas del ingreso e inicio del tratamiento y en el 53% a las cuatro semanas[236]. En la **tabla 8** se sugieren unos criterios para iniciar y finalizar el aislamiento aéreo.

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 8. Criterios de inicio y finalización del aislamiento

Criterios para iniciar el aislamiento aéreo
Presencia de síntomas y signos clínicos e infiltrados apicales o lesiones cavitadas en la radiografía de tórax.
Paciente diagnosticado de tuberculosis pulmonar que abandona la medicación en la fase inicial o con cumplimiento incorrecto, hasta que se disponga de una baciloscopia.
Niños con lesiones pulmonares cavitadas.
Paciente diagnosticado de tuberculosis extrapulmonar pero con signos o síntomas respiratorios.
Criterios para finalizar el aislamiento aéreo
No se confirma el diagnóstico de tuberculosis según: Dos baciloscopias de esputo espontáneo de dos días distintos, con resultado negativo. Una sola baciloscopia de esputo (obtenida por inducción, fibrobroncoscopia o de tubo endotraqueal) negativa. Dos cultivos negativos en un intervalo de un mes en paciente con tuberculosis multirresistente

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. MMWR. 2005 Dec 30;54(RR-17):1-141 y de John Hopkins Hospital. Interdisciplionary clinical practice manual for Tuberculosis Control. 2001 (233, 238).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.1.4 Medidas de aislamiento domiciliario

El paciente en aislamiento domiciliario debe ser instruido en el mecanismo de transmisión de la enfermedad para lograr la máxima colaboración en las medidas higiénicas a adoptar. Al igual que en el hospital, el método más sencillo de prevención de la diseminación bacilar consiste en taparse la boca con un pañuelo de un solo uso al toser o estornudar. Además se procurará que el paciente permanezca en una habitación soleada y bien ventilada. Los pacientes emplearán una mascarilla quirúrgica en el momento de salir al exterior, generalmente hasta la negativización del esputo[234,237].

Resumen de la evidencia

–	La tuberculosis es una enfermedad de transmisión predominantemente aérea que requiere un contacto cercano y sostenido para el contagio.
Calidad BAJA	Entre la segunda y la cuarta semana de tratamiento estándar realizado correctamente se negativizan las baciloscopias en la mayoría de casos de tuberculosis pulmonar. Aunque éstas, por sí solas, no indican ausencia de capacidad contagiante.
Calidad BAJA	La evidencia no es concluyente respecto a los requerimientos mínimos de ventilación en el entorno hospitalario o extrahospitalario.
Calidad BAJA	El personal sanitario tiene un riesgo superior al de la población general de adquirir la infección por *M. tuberculosis*.

Recomendaciones

FUERTE	Los pacientes con tuberculosis pulmonar o laríngea deben permanecer en aislamiento respiratorio, mientras se sospeche capacidad contagiante.
DÉBIL	Se puede realizar el aislamiento respiratorio en el domicilio siempre que sea posible, excepto en los casos de enfermedad grave o con complicaciones.
✓	Todo centro sanitario debe disponer de una serie de medidas (organizativas y estructurales) orientadas a disminuir la transmisión nosocomial de la tuberculosis.
✓	De forma complementaria a estas medidas, los pacientes con tuberculosis, en los que se sospeche capacidad contagiante, deben usar una mascarilla quirúrgica mientras estén en zonas comunes de los centros sanitarios.
✓	El personal sanitario que trabaje en áreas de riesgo debe realizarse una prueba de la tuberculina en el momento de la incorporación laboral y periódicamente si la prueba es negativa.

6.2 Estudio convencional de contactos

Preguntas para responder:

- ¿En qué situaciones se debe iniciar un estudio convencional de contactos?
- ¿Cómo y en qué situaciones se realiza la prueba de la tuberculina o test de IGRA en el contexto de un estudio convencional de contactos?
- ¿Cómo se deben valorar los resultados de la prueba de la tuberculina en el contexto de un estudio convencional de contactos?

El estudio convencional de los contactos de un enfermo de tuberculosis (caso índice), tiene como objetivo cortar la transmisión de la enfermedad mediante la identificación de aquellas personas infectadas recientemente o ya enfermas[239].

Los proveedores de atención sanitaria son los responsables de comprobar que las personas que estén en estrecho contacto con pacientes que tengan tuberculosis con capacidad contagiante sean evaluadas para descartar la infección o la enfermedad y para que sean tratadas de acuerdo con las recomendaciones internacionales[1,48].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia podría ser revisada.

6.2.1 Rendimiento del estudio de contactos

El rendimiento potencial del estudio de contactos es variable en función de la incidencia y la prevalencia de enfermedad en el entorno. En los países de baja incidencia (tasa de incidencia cruda inferior a 10 enfermos/ 100.000 habitantes), se identifican entre cinco y diez contactos por cada nuevo caso de tuberculosis[18]. De éstos, aproximadamente el 30% tienen una infección tuberculosa latente y entre 1% y el 4 % una tuberculosis activa[240-241]. En cambio, en los países de alta incidencia, cerca del 50% de los contactos familiares están infectados y entre un 10% y un 20% presentan una tuberculosis activa ya en el momento de iniciar el estudio[48, 239]. La prevalencia de infección tuberculosa aumenta con la edad (aproximadamente un 9% por año) independientemente del sexo, la exposición a caso índice y la vacunación con BCG[242].

Calidad BAJA

No se han localizado RS de ECA que evalúen el rendimiento de los estudios de contactos y la evidencia proviene de diversos estudios observacionales.

Calidad BAJA

Una reciente RS de estudios observacionales (41 estudios prospectivos o transversales) analizó el rendimiento del estudio de contactos en 17 países diferentes en vías de desarrollo. Se calcularon las tasas de detección de enfermedad activa o infección latente obtenidas del estudio de 13.602 contactos domésticos de 3.218 casos índice de tuberculosis pulmonar. Los estudios fueron realizados en países del continente africano (49%), del continente asiático (29%) y de América Central o Sudamérica (22%). Las definiciones de enfermedad tuberculosa y de infección latente fueron variables entre los estudios. En concreto, la medida de la prueba de la tuberculina para considerar infección latente varió entre 5, 8 y 10 mm.

El 4,5% (IC95% 4,3 a 4,8% de los pacientes estudiados presentó una tuberculosis activa en el momento de la investigación, mientras que para los 23 estudios que incluyeron casos clínica y microbiológicamente confirmados, el rendimiento fue del 2,3% (IC95% 2,1 a 2,5%). El 51,4% (IC95% 50,6 a 52,2%) (19 estudios) de los contactos estudiados presentaron una infección tuberculosa latente. En los cuatro estudios que evaluaron el rendimiento en pacientes infectados por el VIH, el resultado fue parecido y con resultados homogéneos. Se destaca que por edades, los menores de 5 años presentaron mayores porcentajes de enfermedad activa (8,5%) con una tasa menor de infección latente (30,4%). El rendimiento del estudio de contactos en estos países es elevado aunque sólo en la mitad se tiene el diagnóstico de confirmación. Las personas convivientes domésticos de un caso de tuberculosis activa son un grupo de riesgo para desarrollar una enfermedad activa o presentar una infección latente, sobre todo si son menores de 5 años de edad[243].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En nuestro entorno, en el 2007 se publicó un análisis prospectivo de los estudios de contactos realizados en el área sanitaria de Vizcaya durante diez años (1995-2004) para determinar la incidencia de tuberculosis entre los contactos del caso índice así como los factores de riesgo asociados a enfermar. El estudio mostró una incidencia de tuberculosis del 1,1% (66 casos secundarios en 5.444 contactos estudiados), la mayoría de ellos diagnosticados durante el primer año. El riesgo de desarrollar la enfermedad de los contactos no tratados, fue más alto el primer y segundo año, con unas tasas de incidencia de 864/100.000 y 90/100.000 respectivamente. A partir del segundo año la incidencia se redujo significativamente. El estudio mostró una relación significativa entre los siguientes factores de riesgo y enfermar: el contacto íntimo con el caso índice, la baciloscopia positiva, la prueba de la tuberculina mayor de 10 mm, y la edad inferior a 30 años[244]. Un estudio anterior, también en nuestro medio, realizado a 3.071 contactos con un seguimiento de seis años mostró una incidencia de tuberculosis superior (5,7%) aunque los factores que se asociaron con el riesgo de enfermar fueron muy similares[245].

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.2.2 Realización del estudio de contactos

El estudio de los contactos se inicia ante el diagnóstico de sospecha o bien la confirmación de una tuberculosis pulmonar, laríngea o pleural, siendo especialmente prioritarios los casos en que la baciloscopia de esputo es positiva y/o en los casos en que se detecta una lesión cavitada pulmonar en la radiografía de tórax del paciente[33]. Los niños, sobre todo los más pequeños, padecen la enfermedad pero raramente pueden transmitirla[246]. En el **algoritmo 2** se muestran los criterios para iniciar un estudio de contactos.

En la **tabla 9** se presenta el periodo de tiempo previo a la detección del caso índice durante el que éste se considera potencialmente infeccioso, dependiendo de la forma de presentación y las características del caso. Es durante esta ventana temporal cuando deben estudiarse los potenciales contactos para el caso índice[33].

El estudio de contactos en el entorno familiar y relacional del enfermo (contactos de mayor riesgo de contagio) puede realizarlo el mismo equipo sanitario que ha diagnosticado y tratado el caso índice. Cada centro asistencial debe conocer sus profesionales expertos de referencia para el manejo de esta situación. Los servicios de salud pública coordinarán los estudios de contactos que se realicen tanto en el ámbito asistencial como en colectividades[234,247].

Cuando se diagnostican tres o más casos de tuberculosis relacionados en el espacio y el tiempo, o cuando aparecen uno o más casos de tuberculosis a partir del primer caso detectado o caso índice, se considera que se está produciendo un brote epidémico. Además, todo caso en un niño puede ser indicativo de la existencia de un brote, por lo que se deberá realizar la investigación oportuna. En todas estas circunstancias se considera que existe mayor riesgo de transmisión de la enfermedad por lo que deberán tomarse unas medidas diagnósticas y preventivas más cuidadosas y estrictas[1,234].

Tabla 9. Determinación del periodo de infecciosidad

Síntomas de tuberculosis	Baciloscopia de esputo positiva	Lesión cavitada en la radiografía de tórax	Periodo de infecciosidad mínimo a considerar
Presentes	Sí / No	Sí / No	Tres meses antes del inicio de síntomas o bien antes de la sospecha consistente de tuberculosis
Ausentes	Sí	Sí	Tres meses antes del primer hallazgo diagnóstico compatible con tuberculosis
Ausentes	No	No	Cuatro semanas antes de la fecha del diagnóstico

Adaptado de: Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis;recommendations from The National Tuberculosis Controllers Assotiation and CDC, and Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005 Dec 16;54(RR-15):1-55 (33).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.2.3 Priorización del estudio de contactos

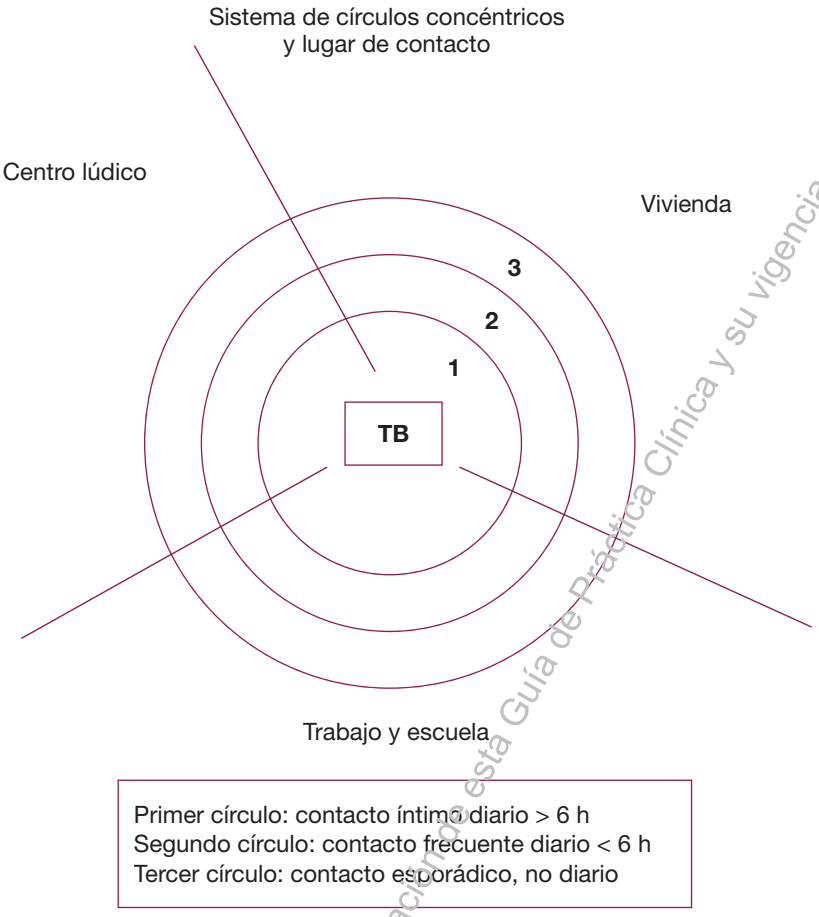
El riesgo de contraer la infección por *M. tuberculosis* aumenta con la intensidad y la duración de la exposición a una persona con una tuberculosis infecciosa. Por consiguiente, los contactos estrechos de los pacientes tuberculosos tienen gran riesgo de contraer la infección[33,48]. Un contacto estrecho se define como aquel que tiene un contacto prolongado, frecuente o intenso con un enfermo de tuberculosis con capacidad contagiante[248].

El riesgo de infección es también proporcional a la concentración de micobacterias emitidas por la vía aérea, al volumen del espacio aéreo compartido, a la ventilación y a la duración de la exposición. Una forma práctica para valorar el volumen de aire compartido se basa en clasificar el espacio común en distintos grados (de mayor a menor riesgo): *grado 1*: dimensión de un coche grande; *grado 2*: dimensión de una habitación; *grado 3*: dimensión de una casa; *grado 4*: dimensión más grande que una casa[33]. En la **figura 1** se muestra la clasificación de los contactos según el esquema de los círculos concéntricos[234,247].

Hay una serie de factores que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa y que han sido evaluados en diversos estudios observacionales. Estos factores son: infección reciente (menos de dos años) por el bacilo, infección por el VIH, tratamiento crónico (más de cuatro semanas) con corticosteroides a una dosis equivalentes a más de 15 mg/día de prednisona, tratamiento antineoplásico, cáncer de cabeza o cuello, neoplasias hematológicas, insuficiencia renal crónica,

Calidad BAJA

Figura 1. Clasificación de los contactos según el esquema de los círculos concéntricos [adaptado de: Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156] (247).



síndrome de mala absorción, inmunosupresión tras un transplante, empleo de fármacos como los bloqueadores del factor necrosis tumoral alfa, silicosis, diabetes mellitus, gastrectomizados y/o con derivación yeyuno-ileal, bajo peso (> 10% por debajo del peso ideal) y uso de drogas por vía parenteral[33,242,248]. Cualquier contacto de un caso índice que presente alguno de estos factores de riesgo debe ser clasificado como contacto de alta prioridad y ser estudiado para descartar tuberculosis o infección latente. Un grupo especial lo conforman las personas sin síntomas con imágenes de tuberculosis antigua no tratada en la radiografía de tórax[33].

Las **tablas 10 y 11** muestran una propuesta de priorización del estudio de contactos (alta, media o baja) en los pacientes con tuberculosis respiratoria con baciloscopia positiva o negativa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 10. Priorización del estudio de contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar, laríngea o pleural con *baciloscopia de esputo positiva o lesiones cavitadas* en la radiografía de tórax

Situación	Prioridad
Contactos domiciliarios o íntimo diario (primer círculo)	ALTA
Contactos de edad < 5 años	ALTA
Contactos con factores de riesgo*	ALTA
Contactos en intituciones cerradas	ALTA
Contactos con exposición durante procedimiento médico (broncoscopio, autopsia, etc.)	ALTA
Contacto en personas entre 5 y 15 años	MEDIA
Contacto menos frecuente (segundo círculo)	MEDIA
Cualquier contacto no clasificado como de prioridad alta o media	BAJA

* Infección por VIH u otras situaciones médicas como: silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas), neoplasias de cabeza y cuello, pérdida de peso superior al 10%, gastrectomizados, *bypass* yeyunoileal.

Tabla 11. Priorización del estudio de contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar, laríngea o pleural con *baciloscopia de esputo negativa* y radiografía de tórax *sin lesión cavitada*

Situación	Prioridad
Contactos de edad < 5 años	ALTA
Contactos con factores de riesgo*	ALTA
Contactos con exposición durante procedimiento médico (broncoscopio, autopsia, etc.)	ALTA
Contactos domiciliarios o íntimo diario (primer círculo)	MEDIA
Contactos en instituciones cerradas	MEDIA
Cualquier contacto no clasificado como de prioridad alta o media	BAJA

* infección por VIH u otras situaciones médicas como: silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas), neoplasias de cabeza y cuello, pérdida de peso superior al 10%, gastrectomizados, *bypass* yeyunoileal.

Se considera que el estudio de contactos se debe realizar también en los contactos de prioridad baja ante la sospecha de transmisión reciente en los siguientes casos:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Detección de una elevada tasa de infecciones o de enfermedad tuberculosa entre los contactos estudiados de prioridad alta.
2. Presencia de conversores a la tuberculina.
3. Detección de infección en los contactos menores de cinco años[33].

6.2.4 Procedimiento del estudio de contactos: prueba de la tuberculina

Hasta hace pocos años, para la detección de la infección por *M. tuberculosis* sólo se disponía de la prueba de la tuberculina, utilizada desde 1890, de coste relativamente barato, sencilla de realizar y accesible. Se basa en una reacción de hipersensibilidad retardada frente a un grupo de antígenos del bacilo, obtenidos a partir de un derivado proteico purificado (PPD). Muchos de estos antígenos son comunes a *M. tuberculosis*, *M. bovis* (bacilo de Calmette Guérin) y numerosas micobacterias no tuberculosas. Por ello la prueba de la tuberculina tiene una especificidad baja en poblaciones vacunadas (BCG) y/o expuestas a micobacterias no tuberculosas. Su sensibilidad, además, puede ser baja en las personas con alteraciones de la inmunidad, enfermos con formas de tuberculosis grave y/o con malnutrición, entre otros. En general, su sensibilidad y especificidad se hallan alrededor del 90% al 100% aunque en un entorno de baja prevalencia de la enfermedad, presenta un elevado porcentaje de falsos positivos[22,251].

La prueba de la tuberculina se debe realizar mediante la técnica de Mantoux, en la cual el PPD se inyecta en la dermis. Otros tipos de procedimientos son menos fiables que la técnica de Mantoux. La administración e interpretación de la prueba está sujeta a variabilidad en su interpretación por lo que debe ser llevada a cabo por personal entrenado.

La realización de la prueba de la tuberculina por la técnica de Mantoux se describe a continuación brevemente[248,250]:

1. En España se emplea el PPD-RT23 con Tween 80. La dosis de 2 unidades por 0,1 ml es bioequivalente a la tuberculina de patrón internacional (PPD-S)[17,252].
2. Inyectar 0,1 ml justo por debajo de la capa más superficial de la piel (intradérmica no subcutánea) en la superficie anterior del antebrazo. La inyección causará una discreta elevación de la piel o habón de 6 a 10 milímetros de diámetro. Se deben utilizar jeringas y agujas de un solo uso y seguir todos los procedimientos de control de infección incluyendo el uso de guantes y la utilización de contenedores adecuados para eliminar las agujas.
3. Después de la administración se debe instruir al paciente para que no se frote, rasque o cubra con una tirita o esparadrapo la zona de la prueba. Se permite lavar y secar la zona si es necesario, pero no con sustancias irritantes.

La prueba de la tuberculina se realizará lo antes posible tras la detección del caso índice y se repetirá a las 8 ó 12 semanas si la primera ha sido negativa (**tabla 12**). No se administrará en aquellos pacientes que se sepa que ya fueron positivos[33].

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 12. Plazos de tiempo para iniciar el seguimiento de los contactos expuestos a tuberculosis

Tipo de contacto	Días laborables hasta la evaluación inicial (evaluación y prueba de tuberculina)	Días laborables desde evaluación inicial a finalización del estudio
De prioridad **ALTA**: contacto con caso índice con baciloscopia positiva o imagen cavitada en pulmón	7	5
De prioridad **ALTA**: contacto con caso índice con baciloscopia negativa	7	10
De prioridad **MEDIA**	14	10

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.2.5 Valoración de los resultados de la prueba de la tuberculina

Los resultados deben valorarse según el riesgo del paciente de desarrollar una tuberculosis en caso de infección y según el grado de exposición. Los tres puntos de corte que suelen aplicarse (≥ 5mm, ≥ 10 mm y ≥ 15 mm) se utilizan para mejorar la sensiblidad y la especificidad de la prueba en el contexto del cribado a grupos de riesgo (**anexo 11**).

En los contactos se considerará que la prueba de la tuberculina es positiva cuando presente una induración **≥ 5 mm**[22]. La aparición de vesículas o de necrosis es altamente sugestiva de infección tuberculosa[17].

En las personas vacunadas contra la tuberculosis no se puede saber si la reacción es debida a la infección por *M. tuberculosis* o bien es un recuerdo de la vacuna. A efectos prácticos, en los colectivos con alto riesgo de infección el antecedente de vacunación no debe tenerse en cuenta. La prueba de la tuberculina carece de utilidad en las personas con un diagnóstico previo de tuberculosis o que hayan recibido un tratamiento antituberculoso completo. Se trata de una prueba bien tolerada en general aunque no debe realizarse en zonas cutáneas con quemaduras o eczema. En caso de administrarse durante el embarazo no se ha documentado efecto teratógeno[26,33,253].

La vacunación del sarampión, paperas y rubeola puede causar falsos negativos de la prueba y por lo general se aconseja administrar la prueba de la tuberculina en el mismo día de la vacunación o seis semanas después. También se producirán falsos negativos por mala técnica de inoculación, enfermedades y situaciones que provoquen inmunosupresión, incluida la tuberculosis. Por otro lado, tras la infección con *M. tuberculosis* han de transcurrir de ocho a doce semanas para que los linfocitos T sensibilizados en sangre puedan reconocer la tuberculina inoculada en la dermis[33,253].

La lectura de la prueba de la tuberculina debe llevarla a cabo personal entrenado para ello. Tras la inyección intradérmica del PPD, la lectura se realiza entre las 48 y 72 horas. La valoración se realiza con una regla flexible para medir la induración generada alrededor de la zona de inyección. Se medirá el diámetro mayor (tranversal) de la indura-

ción, excluyendo la posible zona eritematosa alrededor de la inyección. Siempre se debe registrar la medida obtenida (en milímetros) y no simplemente la positividad o negatividad de la prueba. Si ha transcurrido entre 72 horas y hasta una semana tras la inyección, la prueba se valora del mismo modo.

En el **algoritmo 4** se esquematizan la evaluación, tratamiento y el seguimiento de los contactos.

En la **tabla 13** se describen las fases de un estudio completo de contactos.

Tabla 13. Fase del estudio de contactos convencional

Valoración y clasificación del caso índice.
Selección de los contactos a estudiar (censo). Realización de una historia clínica detallada en relación a la tuberculosis.
Realización de la prueba de la tuberculina a los contactos de prioridad alta y media dentro de la primera semana.
Radiografía de tórax a los positivos para la tuberculina y para descartar la enfermedad.
Indicar tratamiento para infección tuberculosa latente (una vez descartada la tuberculosis) o bien profilaxis primaria.
Valorar la expansión del estudio a más contactos en función de los resultados obtenidos.
Repetición de la prueba de la tuberculina a las 8-12 semanas en aquellos contactos negativos a la primera tuberculina.
Descartar enfermedad tuberculosa en los conversores y retirar la profilaxis primaria en los que siguen siendo negativos a la prueba de tuberculina y ya no están a riesgo de contagio.
Seguimiento de los tratamientos de la infección tuberculosa latente indicados según pauta.
Finalización del estudio y evaluación cuantitativa del rendimiento del estudio.

En estos últimos años han aparecido nuevas técnicas con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la infección latente. Estas técnicas se basan en la detección de gamma-interferón y son conocidas como IGRA (*Interferon Gamma Releases Assays*). Actualmente existen dos pruebas comercializadas, el QFT (*Quantiferon Tuberculosis Gold* o *Quantiferon Tuberculosis Gold in-Tube*) y el T-SPOT.TB. Estas técnicas aún no se han introducido de forma sistemática en la práctica clínica habitual. Los resultados para este tipo de pruebas se encuentran descritos en detalle en el **apartado 4.1.2** de diagnóstico de la infección.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.2.6 Efecto *booster* (de recuerdo o de refuerzo)

Este efecto se produce cuando una persona ha estado en contacto (sensibilizado) con micobacterias atípicas, la vacuna con BCG o el propio bacilo tuberculoso. En este último caso los infectados por *M. tuberculosis* presentan una menor respuesta a la prueba de tuberculina con el tiempo. Al tratarse de un fenómeno temporal, es más frecuente en personas de más de 55 años lo que puede ocasionar lecturas falsamente negativas.

En estas personas, una primera prueba puede dar un resultado indeterminado o negativo mientras que en una segunda prueba (por reactivación de la inmunidad) puede dar un resultado claramente positivo que se confunde con una positivización o viraje tuberculínico.

Para distinguir este efecto de una positivización por infección reciente se realizan dos pruebas separadas por una semana de tiempo. La prueba de la tuberculina en dos pasos es útil en personas de más de 55 años, vacunadas previamente con BCG o en aquellas personas en las que se prevé repetir la prueba periódicamente como trabajadores sanitarios o residentes en instituciones cerradas. No se recomienda este procedimiento en los estudios de contactos de prioridad alta y media[33].

Resumen de la evidencia

–	El estudio convencional de contactos tiene como objetivo cortar la transmisión de la enfermedad mediante la identificación de aquellas personas infectadas recientemente o ya enfermas a partir de un caso índice con capacidad contagiante.
–	La prueba de la tuberculina es el método más evaluado para la realización del estudio de contactos. Se trata de un procedimiento sencillo y en general, bien tolerado. Existe también la detección del gamma-interferón (IGRA) con un coste mucho más elevado.
Calidad BAJA	El rendimiento del estudio de contactos aumenta a medida que la incidencia y prevalencia de la enfermedad en el entorno también aumentan.
Calidad BAJA	El rendimiento del estudio de contactos es parecido en pacientes con o sin infección por el VIH. En los niños con una edad inferior a 5 años, el porcentaje de detección de enfermedad activa es superior, mientras que la detección de infección latente es inferior.
Calidad BAJA	Existen una serie de factores que aumentan el riesgo de desarrollar tuberculosis (ser niño, infección por el VIH, tratamiento crónico con corticosteroides, tratamiento antineoplásico, cáncer de cabeza o cuello, neoplasias hematológicas, insuficiencia renal crónica, síndrome de malabsorción, inmunosupresión tras un transplante, bloqueadores del factor necrosis tumoral alfa, silicosis, diabetes mellitus, pacientes gastrectomizados y/o con derivación yeyunoileal, bajo peso, uso de drogas por vía parenteral y lesiones antiguas en la radiografía de tórax). La vacuna BCG y otros tipos de vacuna con virus atenuados pueden alterar los resultados de la prueba de la tuberculina.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

FUERTE	Se recomienda iniciar precozmente un estudio de contactos ante el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, pleural o laríngea, siendo prioritario en las formas más contagiosas como formas pulmonares cavitadas y/o con baciloscopia de esputo positiva.
✓	El estudio de contactos debe constar de una historia clínica, la prueba de la tuberculina a los contactos de **prioridad alta y media** y una radiografía de tórax a los positivos a la prueba de tuberculina para descartar enfermedad.
✓	En el contexto de un estudio de contactos, se considerará que la prueba de la tuberculina es positiva cuando presente una induración ≥ 5 mm, independientemente del antecedente de haber recibido la vacuna BCG.
✓	Se debe repetir la prueba de la tuberculina, sólo si ésta ha sido negativa y han transcurrido menos de ocho semanas del último contacto.
DÉBIL	Se recomienda un test IGRA, como complemento a la prueba de la tuberculina si ésta ha sido positiva en personas que han recibido vacunación con BCG previa (especialmente en los 15 años previos); o bien, si ha sido negativa en personas con algún tipo de inmunosupresión y en niños menores de 5 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3 Tratamiento de la infección tuberculosa latente

Preguntas para responder:

- ¿Se debe realizar un cribado poblacional de la infección latente?
- ¿El tratamiento preventivo reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en personas con un riesgo más elevado?
- En personas con la inmunidad conservada, ¿qué tratamiento y qué duración son más eficaces para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
- En personas con la infección por el virus VIH, ¿qué tratamiento y qué duración son más eficaces para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
- En niños, ¿qué tratamiento y qué duración son más eficaces para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
- ¿Se debe realizar tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en las mujeres embarazadas?
- ¿Se debe realizar tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en un recién nacido de madre con la enfermedad?
- En los contactos de casos con tuberculosis multirresistente, ¿qué tratamiento es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa?
- ¿Cuál es la duración aproximada del efecto del tratamiento preventivo?
- El tratamiento preventivo con isoniacida, ¿aumenta el riesgo de casos con resistencia a este fármaco?
- ¿Qué pauta de tratamiento preventivo presenta un mayor cumplimiento?
- ¿Cuál es el manejo adecuado de un paciente que presenta toxicidad hepática por isoniacida?
- ¿Qué otros fármacos o combinaciones de fármacos son eficaces para el tratamiento de la infección latente?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.1 Cribado de la infección latente en grupos de riesgo

Calidad BAJA

El riesgo de una persona infectada de enfermar de tuberculosis dependerá de varios factores como la edad de la primoinfección (más riesgo en menores de 5 años) o si la infección es reciente (más riesgo en los dos últimos años). Se considera que la mitad de las tuberculosis se diagnostican en personas que se infectaron en los cinco años anteriores al desarrollo de los síntomas[3,20,254]. En los Estados Unidos, estudios con análisis moleculares y epidemiológicos han mostrado que del 19% al 54% de los casos de tuberculosis se produjeron tras infección reciente[255-257].

Numerosos estudios observacionales han examinado el riesgo de los pacientes con determinados factores para desarrollar tuberculosis pero los resultados han sido muy variables. Para algunos factores no hay suficiente evidencia para realizar una recomendación sobre el tratamiento de infección latente, basándose en los resultados de la prueba de la tuberculina y en estos casos la indicación se basa en el consenso de expertos (**tabla 14**)[20].

Tabla 14. Riesgo de desarrollar tuberculosis y efectividad del tratamiento para diferentes situaciones clínicas

Condición clínica	Riesgo relativo (RR)	NNT
Infección por el VIH	2,1 a 9,9	2 a 25
Contacto con paciente bacilífero	5 a 10	7 a 177
Silicosis	1,2 a 30	3 a 119
Diabetes Mellitus	1,7 a 41	18 a 89
Gastrectomía	1,3 a 2,5	11 a 36
Tratamiento con AntiTNF alfa	2 a 22,6	NC

NNT: número necesario a tratar para prevenir un caso de tuberculosis en 10 años; RR > 1 indica mayor riesgo para la situación clínica en comparación a personas sin esta situación; NC: no calculado.

Adaptado de National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2006 y de Rose DN. Benefits of Screening for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Arch Intern Med 2000 May 22;160(10):1513-21 (20, 296).

El cribado se realiza mediante la prueba de la tuberculina (**apartado 6.2.4**) en el caso de los contactos estrechos de enfermos bacilíferos. Por el contrario, en población de bajo riesgo, la tasa de falsos positivos es muy elevada[1]. El hecho de practicar la prueba de la tuberculina conlleva la intención de tratar al paciente en caso de positividad y por tanto, se debe disponer de los recursos necesarios para indicar y seguir el tratamiento de infección latente. Las indicaciones de cribado se exponen en la **tabla 15**.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 15. Indicaciones de cribado de infección tuberculosa

Ante sospecha de infección tuberculosa reciente
Contactos estrechos de enfermos con tuberculosis contagiante (estudio de contactos).
Adultos convivientes de un niño < 5 años enfermo de tuberculosis.
Niños y adolescentes expuestos a adultos de **riesgo**.
(infección por el VIH mal controlada, adictos a drogas ilícitas, sin domicilio, residentes en instituciones de ingreso crónico, presidiarios, inmigrantes de países de alta incidencia o trabajadores de granjas).
Inmigrantes procedentes de áreas de alta endemia (> 50/100.000 hab.) llegados durante los últimos cinco años.
Trabajadores y residentes de instituciones sanitarias o cerradas (hospitales, prisiones, asilos, etc.); trabajadores de laboratorios de microbiología; trabajadores sociales con grupos de riesgo, docentes, cooperantes, fuerzas de seguridad.
Ante condiciones clínicas con riesgo de progresión a tuberculosis
Personas infectadas por el VIH (desde el momento de la infección y anualmente).
Personas con lesiones de tuberculosis inactivas en la radiografía de tórax.
Personas que consumen drogas por vía parenteral.
Personas en tratamiento inmunosupresor (equivalente a > 15 mg/d de prednisona durante más de un mes).
Personas en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (descartar tuberculosis antes de iniciar la medicación y tratar la infección latente).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.2 Principios del tratamiento de la infección latente

El tratamiento de infección latente es el tratamiento administrado a personas infectadas por *M. tuberculosis* no enfermos, con la finalidad de evitar el desarrollo posterior de la enfermedad. Datos de estudios longitudinales, todos ellos muy antiguos, que evaluaron la evolución clínica de contactos de pacientes con tuberculosis, sugieren que aproximadamente entre el 5% y el 10% de las personas con infección latente desarrollarán la enfermedad entre uno y dos años tras adquirir la infección, mientras que otro 5% lo hará a lo largo de la vida. Este riesgo es mucho más alto en los niños y los infectados por el VIH[22,248,258].

Las indicaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente (diagnosticada por estudio de contactos o por cribado de grupos de riesgo) se describen en la **tabla 16**.

Tabla 16. Prioridades del tratamiento de infección tuberculosa latente

Contactos de alta prioridad de un enfermo con tuberculosis con capacidad contagiante
Contactos de riesgo: En tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa En tratamiento prolongados con corticosteroides o inmunosupresores Con patologías asociadas como: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, neoplasias de cabeza y cuello, uso de drogas por vía parenteral sin infección por VIH.
Niños menores de 5 años.
Personas con infección por el VIH.
Conversores de la prueba de la tuberculina.
Personas con silicosis.
Personas con una prueba de imagen sugerente de fibrosis residual no tratadas (una vez descartada enfermedad activa).
Pacientes en lista de espera de transplante.

* Definición de conversor: en el cribado fuera del estudio de contactos se considera que una persona tiene mayor probabilidad de haberse infectado si la prueba de la tuberculina, en un máximo de dos años, incrementa su diámetro entre 6 y 10 mm. En el estudio de contactos, se considera que hay conversión de la prueba de la tuberculina si pasa de negativa (< 5 mm) a positiva (≥ 5 mm).

Adaptado de National Tuberculosis Controllers Association; Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from The National Tuberculosis Controllers Assotiation and CDC, and Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005 Dec 16;54 (RR-15): 1-55 (33).

Entre las contraindicaciones al tratamiento se destacan la hepatitis aguda, la enfermedad hepática crónica grave o los efectos adversos graves al tratamiento. La enfermedad hepática crónica leve o moderada, los antecedentes de efectos adversos no graves al tratamiento o el embarazo son contraindicaciones relativas al tratamiento de la infección tuberculosa latente.

En los países de renta baja, el tratamiento de la infección latente es una estrategia de control de la tuberculosis poco empleada, siendo prioritarios la detección y el tratamiento de la enfermedad tuberculosa. Sin embargo, en los países de renta media o alta, el tratamiento de la infección latente es un componente importante y efectivo de cualquier programa de control de la tuberculosis. Sólo en el año 2002, se calcula que entre 291.000 a 433.000 personas fueron tratadas en Estados Unidos de infección tuberculosa latente, y se estima que se evitó el desarrollo de la enfermedad en un total de 4.000 a 11.000 personas[259]. Diferentes organizaciones reconocen el papel del tratamiento de la infección latente y lo promueven activamente[22,260].

La isoniacida, como tratamiento único de la infección, ha sido usado durante los últimos 35 años y existe un volumen considerable de estudios que han evaluado la eficacia de este fármaco en pautas de hasta 12 meses de duración.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Entre 1951 y 1970 se llevaron a cabo varios estudios para valorar la utilidad de la isoniacida como fármaco a administrar en el tratamiento de la infección latente. En estos ensayos, realizados en numerosos países, participaron más de 100.000 personas. Se incluyeron personas con riesgo de desarrollar tuberculosis, contactos de enfermos de tuberculosis, con una prueba de la tuberculina positiva, personas con tuberculosis inactiva, así como niños con tuberculosis primaria. La mayoría de los estudios compararon una pauta de doce meses de isoniacida con placebo. Los resultados mostraron que la tasa de incidencia de tuberculosis entre los tratados con isoniacida en cada estudio osciló entre el 25% y el 92% aunque entre los pacientes que siguieron el tratamiento correctamente o lo finalizaron con intermitencias, la eficacia del tratamiento fue del 90%[22,254].

Calidad BAJA

En 1965, la ATS recomendó la isoniacida como fármaco de elección para el tratamiento de la infección latente en todas aquellas personas con lesiones de tuberculosis antigua no tratada y en los conversores recientes a la prueba de la tuberculina sobre todo en niños menores de 3 años. En 1967 esta recomendación se hizo extensiva a aquellas personas con una prueba de la tuberculina con una induración de diámetro superior a 9 mm[22].

La UICTER-IUATLD realizó un gran ECA para valorar la eficacia de la terapia con isoniacida (duración 12, 24 o 52 semanas) en individuos con lesiones fibróticas pulmonares y prueba de la tuberculina positiva. Incluyó un total de 27.830 participantes procedentes de siete países europeos.

Calidad MODERADA

Los resultados mostraron que, en comparación con placebo, la isoniacida administrada durante 52 semanas reducía en un 75% la incidencia de tuberculosis confirmada. Las reducciones fueron del 65% y del 21% para una duración de 24 y 12 semanas respectivamente. En aquellos pacientes con un cumplimiento del tratamiento superior al 80%, la reducción fue aún mayor (93% para la pauta de 52 semanas, 69% para 24 semanas y 31% para 12 semanas)[261].

Un análisis de costes realizado en Estados Unidos concluyó que la pauta de seis meses era la más coste-efectiva que las de nueve o la de tres meses. A partir de 1986 se adoptó la pauta de seis meses para el tratamiento de la infección latente en Estados Unidos[262]. Sin embargo, el reanálisis de los estudios comunitarios realizados en Alaska, mostró que la pauta de nueve meses confería mayor protección que la de 6 meses. La prolongación de la pauta hasta los doce meses conseguía tan poco beneficio añadido que no justificaba su extensión[263].

Calidad BAJA

Se esperaba que el uso masivo de la isoniacida, con un coste bajo y con un perfil de toxicidad aceptable, lograra reducir la incidencia de tuberculosis en los grupos de alto riesgo entre el 50% y el 75%. Este objetivo no se ha logrado en su totalidad probablemente debido a que la pauta a menudo no se ha aplicado correctamente[22].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La introducción de la rifampicina, altamente eficaz, planteó la posibilidad de emplearla en tratamiento de la infección latente, con pautas más cortas y más efectivas (**apartado 6.3.12**).

6.3.3 Tratamiento de la infección latente en personas con la inmunidad conservada

Calidad MODERADA

Una RS (11 ECA, 73.375 pacientes de cualquier edad) evaluó la eficacia de distintas pautas de isoniacida, comparadas con placebo, para la prevención de nuevos casos de tuberculosis entre pacientes sin infección por el VIH y con riesgo de sufrir la enfermedad. Se excluyeron los ECA en pacientes con tuberculosis actual o pasada.

La revisión mostró que el tratamiento con isoniacida redujo un 60% el riesgo de enfermar de tuberculosis (11 ECA, 796 eventos) para un seguimiento de dos o más años. La reducción fue aún superior en los pacientes cumplidores según los resultados de un solo ECA. El tratamiento no redujo significativamente la mortalidad por tuberculosis y causó hepatitis en un 0,55% de los pacientes frente al 0,1% con placebo (1 ECA, 84 eventos). Las pautas de 6 meses (2 ECA) y doce meses (10 ECA) mostraron una reducción del riesgo de enfermar por tuberculosis de magnitud similar (56% y 62% respectivamente)[264].

Un único ECA comparó directamente las pautas con isoniacida de seis y doce meses. El riesgo de enfermar de tuberculosis fue un 41% superior en la pauta de seis meses en comparación con la de doce meses (RR 1,41; IC95% 0,84 a 2,37, 58 eventos), aunque el resultado no fue significativo y el número de eventos escaso[261].

Evaluando la indicación del tratamiento sobre la base de la reducción absoluta del riesgo y considerando que el riesgo de un contacto familiar reciente con la prueba de la tuberculina positiva es de aproximadamente un 5% de desarrollar tuberculosis activa en cinco años, se deben tratar 32 personas con un régimen de doce meses y 36 con un régimen de seis meses para evitar un caso de tuberculosis en los próximos cinco años.

6.3.4 Tratamiento de la infección latente en personas infectadas por el VIH

En distintos estudios observacionales llevados a cabo durante la década de los años 90, la isoniacida mostró una reducción de la mortalidad y de la progresión a SIDA en personas infectadas por el VIH con la prueba de la tuberculina positiva. En estos pacientes, la isoniacida

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

administrada durante seis a doce meses redujo hasta un 70% la incidencia de tuberculosis. Las pautas con otros fármacos como rifampicina asociada a pirazinamida o isoniacida también mostraron ser tan efectivas como la isoniacida sola.

Calidad MODERADA

Tres RS de ECA mostraron una reducción del riesgo de desarrollar tuberculosis entre el 36% y el 43% en pacientes que recibieron tratamiento preventivo en comparación con los que recibieron placebo. Las reducciones fueron más importantes entre las personas con la prueba de la tuberculina positiva[258,265-266]. Las diferentes pautas se muestran en el anexo 14.

La RS más reciente evaluó la eficacia del tratamiento de la infección tuberculosa latente en personas con infección por el VIH. La RS mostró que el tratamiento preventivo con cualquier fármaco antituberculoso frente a placebo redujo el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en un 36% (RR 0,64; IC 95% 0,51 a 0,81). Para la tuberculosis confirmada por cultivo, la reducción fue similar pero sin significación estadística. Todos los regímenes farmacológicos, independientemente del tipo, frecuencia o duración, redujeron la incidencia de tuberculosis activa comparados con placebo.

Se observaron los siguientes efectos para las diferentes pautas:

Isoniacida sola (13 ECA): RR 0,67; IC95% 0,51 a 0,87

Isoniacida/rifampicina (2 ECA): RR 0,41; IC95% 0,21 a 0,81

Rifampicina/pirazinamida (4 ECA): RR 0,54; IC95% 0,34 a 0,86

Isoniacida/rifampicina/pirazinamida (1 ECA) RR 0,48; IC95% 0,23 a 1,00

Entre los positivos en la prueba de la tuberculina, el tratamiento preventivo redujo el riesgo de tuberculosis activa en un 62% (4 ECA, RR 0,38; IC95% 0,25 a 0,57), no siendo el efecto significativo entre los negativos a la tuberculina.

La eficacia fue parecida entre los distintos regímenes pero los efectos adversos que llevan a la interrupción del tratamiento resultaron más comunes entre los ECA que utilizaban un tratamiento combinado con fármacos diversos[258].

Una RS anterior (7 ECA; 4.529 participantes) evaluó la eficacia de la isoniacida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en personas con infección por el VIH. La pauta de seis meses redujo la incidencia de tuberculosis de forma significativa (RR 0,58; IC95% 0,43 a 0,8), sólo entre los pacientes con la prueba de la tuberculina positiva. No se mostró una reducción de la mortalidad global. Los efectos adversos también fueron más frecuentes con isoniacida que con placebo[266].

Otra RS (4 ECA; 4.055 participantes) también en personas con infección por el VIH mostró resultados similares, de modo que la qui-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

mioprofilaxis (diferentes pautas) redujo la incidencia de tuberculosis casi a la mitad (RR 0,57; IC95% 0.41 a 0,79) en comparación con placebo. Entre las personas con la prueba de la tuberculina positiva la reducción fue más marcada y además se redujo la mortalidad global (RR 0,73; IC95% 0,57 a 0,95). En el grupo de tratamiento se retiraron más participantes debido a efectos adversos. Los estudios incluidos tuvieron limitaciones metodológicas[265].

Un ECA adicional no incluido en las anteriores revisiones comparó los resultados de una pauta de doce meses con isoniacida o placebo en personas con SIDA avanzado, la mayoría con una prueba de la tuberculina negativa. La adherencia al tratamiento fue del 85%. La incidencia de tuberculosis entre los que recibieron isoniacida fue de 18/100 personas-año y de 11.6/100 personas-año en el grupo placebo, sin diferencias significativas. El tratamiento tampoco resultó en una reducción de la mortalidad o de las hospitalizaciones[267]. Calidad BAJA

Además otro ECA realizado en nuestro entorno durante la década de los años 90 pero publicado recientemente no mostró diferencias en la incidencia de tuberculosis entre las pautas de isoniacida sola (seis meses) o en combinación con rifampicina (tres meses) y la combinación de rifampicina y pirazinamida (dos meses). El cumplimiento de la medicación fue bajo y el seguimiento a dos años fue incompleto. Los casos de toxicidad hepática se describieron en las pautas con isoniacida[268].

En una reciente cohorte de 2.778 pacientes con infección por el VIH se evaluó la incidencia de tuberculosis, comparándose según el tratamiento recibido. Durante el seguimiento se registraron un total de 267 casos de tuberculosis. En las personas que recibían TARGA y fueron tratadas con isoniacida la incidencia anual de tuberculosis fue del 1,1% lo que significó una reducción del 89% respecto a las personas que no recibieron ningún tratamiento (RR 0,11; IC95% 0,02 a 0,78). La incidencia anual entre las personas tratadas con TARGA pero que no recibieron isoniacida fue del 4,6%[269]. Calidad BAJA

Entre las personas con infección por el VIH y con la prueba de la tuberculina positiva, la quimioprofilaxis parece ser realmente beneficiosa. La terapia con seis a doce meses de isoniacida previene entre un 60% y un 70% de los futuros casos de tuberculosis. La combinación con rifampicina durante tres meses puede ser igualmente efectiva administrada diariamente o dos veces a la semana. La combinación de rifampicina y pirazinamida podría ser una alternativa en estos pacientes y solamente en este grupo, ya que causa mucha toxicidad en personas con la inmunidad conservada. Por el contrario, en los pacientes con prueba de la tuberculina negativa o anergia, la isoniacida no ha conseguido los mismos resultados de eficacia. Todas las pautas han sido bien toleradas en general, y el grado de adherencia al tratamiento ha sido mayor en las pautas más cortas (dos o tres meses)[254].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.5 Tratamiento de la infección latente en niños

Diferentes recomendaciones aconsejan el tratamiento de la infección latente en niños y adolescentes por mostrarse seguros, por que en los niños (sobre todo los menores de cinco años) una vez infectados pueden progresar rápidamente a tuberculosis primaria y por que una persona infectada ya en la infancia tiene toda la vida por delante para desarrollar la enfermedad[23,270]:

El riesgo de progresión a enfermedad en este grupo está estrechamente relacionado con la edad a la que se infectan y el estado inmunitario. Así pues, los niños entre cinco y diez años inmunocompetentes tienen menos probabilidad de enfermar, mientras que los menores de dos años son un grupo de alto riesgo[242,271].

Una RS que evaluó la eficacia de distintas pautas de isoniacida para la prevención de nuevos casos de tuberculosis incluyó ECA realizados en niños. La pauta de 12 meses mostró una reducción significativa del riesgo de tuberculosis (10 ECA; RR 0,38; IC95% 0,28 a 0,50, 708 eventos). La dosis empleada fue de 5-15 mg/kg de peso y no se localizaron ECA en niños con pautas más cortas. La revisión concluye que la efectividad y adecuación de las pautas de seis y nueve meses en esta población requiere confirmación[264].

Calidad BAJA

Un ensayo casi-aleatorizado comparó la pauta de isoniacida nueve meses con otras pautas más prolongadas en combinación con rifampicina en un total de 926 niños menores de 15 años con infección tuberculosa latente según criterios internacionales establecidos. Los participantes se incluyeron en dos periodos de tiempo diferenciados, comparándose los resultados dentro de cada periodo.

Calidad MUY BAJA

El 24% de los pacientes tratados con isoniacida (nueve meses) presentaron hallazgos radiológicos compatibles con enfermedad tuberculosa. El porcentaje fue significativamente inferior en los que recibieron isoniacida y rifampicina cuatro meses durante el mismo periodo (11,8%). En un segundo periodo se compararon las pautas con isoniacida y rifampicina durante cuatro y tres meses, sin diferencias en los hallazgos radiológicos compatibles con enfermedad tuberculosa (13,6% y 11% respectivamente). Ningún paciente desarrolló tuberculosis clínica durante un seguimiento mínimo de tres años. En general, la adherencia general al tratamiento fue buena (91,8%), siendo superior para las pautas cortas. Las dosis administradas fueron de 10 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg para la isoniacida y 600 mg para la rifampicina[272].

Una RS reciente (273) para evaluar la eficacia de la isoniacida en niños con infección por VIH sólo localizó un ECA que incluyó 236 niños mayores de ocho semanas. Los niños se aleatorizaron a recibir nueve meses de isoniacida o placebo y todos los participantes recibieron cotrimoxazol. El ECA se interrumpió prematuramente tras comprobar una

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

reducción significativa de la mortalidad en el grupo de tratamiento del 54%, aunque el número de eventos fue muy escaso[32]. La incidencia de tuberculosis también fue menor para la isoniacida (3,8%, 5 eventos) en comparación con placebo (9,9%, 13 eventos)[274].

No existe consenso en la dosis y la duración de las pautas, variables según las distintas sociedades científicas u organizaciones sanitarias. Las diferentes dosis y pautas recomendadas se muestran en la **tabla 17.**

Tabla 17. Pautas de tratamiento de infección latente en niños

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Frecuencia	Duración
Isoniacida	5-10/15	Diaria Intermitente (3 por semana)	6 a 9 meses
Rifampicina	10/15	Diaria Intermitente (3 por semana)	6 meses
Isoniacida y rifampicina	Mismas dosis	Diaria Intermitente (3 por semana)	3 meses

Adaptado de Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. An Pediatr (Barc). 2006;64(1):59-65 (17).

6.3.6 Tratamiento de la infección latente en mujeres embarazadas

El embarazo no parece modificar el riesgo de progresión de la infección tuberculosa. Los fármacos antituberculosos se han usado extensivamente en mujeres embarazadas y se consideran, en general, que los beneficios de tratar la enfermedad son superiores a los potenciales riesgos para el feto. Se ha documentado que el 3% de los fetos expuestos intraútero a la rifampicina tuvieron anormalidades, el 2% de los expuestos a etambutol y el 1% de los expuestos a isoniacida[22,275]. De todos modos, por consenso se inicia el tratamiento de la infección latente tras unas dos a tres semanas tras el parto para evitar la posible hepatotoxicidad de la isonacida en el posparto inmediato[22,248,254,270,276].

Actualmente se acepta que las mujeres embarazadas deben realizar tratamiento de la infección latente (incluso en el primer trimestre de gestación) en las siguientes situaciones[22,254]:

– Con una prueba de la tuberculina positiva (≥ 5 mm) e infección por el VIH (si se desconoce la seropositividad, con conductas de riesgo o que no aceptan realizarse un prueba diagnóstica para el VIH).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

– Con una prueba de la tuberculina positiva (≥ 5 mm) en contacto con un paciente bacilífero.
– Conversión de la prueba de la tuberculina documentada en los últimos dos años.

Se prefieren las pautas con isoniacida, diarias o intermitentes, con suplementos de vitamina B6 y un seguimiento periódico de los enzimas hepáticos[22].

6.3.6.1 Prevención de tuberculosis congénita y neonatal

La tuberculosis congénita es una enfermedad muy poco frecuente pero potencialmente muy grave que puede transmitirse de madre a feto por vía hematógena a través del cordón umbilical. A menudo existe afectación de la placenta, con lesiones que al romperse llegan al líquido amniótico y son aspiradas por el feto antes del parto o durante el parto. La tuberculosis se ha asociado a prematuridad, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal en el hijo. Las formas extrapulmonares son frecuentes[271,277].

Una mujer embarazada con un tratamiento adecuado de la tuberculosis pulmonar dejará de ser contagiosa entre las dos y las tres semanas. Si el parto se produce tras este periodo, el recién nacido tiene una probabilidad muy baja de contagio. El riesgo aumenta si la madre es diagnosticada poco antes del parto o justo en ese momento. En tal caso, el recién nacido deben ser estudiado cuidadosamente y la placenta debe analizarse, para descartar una tuberculosis congénita, iniciándose tratamiento de la enfermedad si procede y realizar estudio exhaustivo de los convivientes del neonato[5].

El lactante nacido de una madre con tuberculosis pulmonar y con una baciloscopia positiva tiene un riesgo elevado de contraer la enfermedad, por lo que el tratamiento no debe demorarse y debería recibir profilaxis con isoniacida durante seis meses[5]. Para evitar la infección del niño es también importante el buen cumplimiento de la medicación durante todo el tratamiento por parte de la madre y que ésta use mascarilla durante el periodo que se sepa o sospeche con capacidad contagiosa. Además si se conoce o se sospecha tuberculosis multirresistente, será necesario apartar al niño de su madre hasta que se compruebe que ésta deja de ser contagiosa[44]. En todos los casos se debe realizar un seguimiento de al menos dos años[278].

6.3.7 Tratamiento de los contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente

Una revisión narrativa que evaluó el tratamiento para la prevención de la tuberculosis activa en niños en contacto con tuberculosis multirresistente localizó dos estudios de cohortes[279].

Calidad BAJA

La cohorte más reciente incluyó 105 niños en contacto con pacientes con tuberculosis multirresistente. Un grupo recibió tratamiento según la susceptibilidad antibiótica en cada caso con pautas de seis meses de duración y otro grupo sirvió de control. Tras un seguimiento de 30 meses se diagnosticaron dos casos de tuberculosis en los 41 niños

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

que recibieron quimioprofilaxis, mientras que en los 64 niños del grupo control se diagnosticaron 13 casos de tuberculosis (OR 0,2; IC95% 0,04 a 0,94).

En una cohorte retrospectiva anterior, se siguieron 190 niños en contacto con pacientes con tuberculosis multirresistente y prueba de la tuberculina positiva (≥ 10 mm). Las diferencias respecto al desarrollo de la enfermedad entre un grupo que recibió tratamiento con isoniacida seis meses (2 de 45) y un grupo sin tratamiento (3 de 145) no fueron significativas. Los dos casos de tuberculosis en el grupo que recibió tratamiento fueron, a su vez, multirresistentes.

Los contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente deben ser seguidos clínicamente durante un periodo mínimo de dos años y en el caso de desarrollar la enfermedad se debería iniciar tratamiento de modo precoz con una pauta efectiva empleada para tratar el caso índice. Los únicos fármacos que han mostrado su utilidad como tratamiento preventivo han sido la isoniacida y la rifampicina, aunque ambos carecen de actividad ante las cepas multirresistentes. No hay evidencia para iniciar tratamiento preventivo con fármacos de segunda línea[219].

6.3.8 Duración del efecto protector

Calidad MODERADA

El empleo de isoniacida durante el tiempo adecuado en el tratamiento de la infección tuberculosa latente en personas inmunocompetentes disminuye significativamente el riesgo de enfermar y esta protección se prolonga más allá de 20 años según un estudio realizado en la década de los 60 y que siguió a los pacientes durante un periodo muy prolongado[263]. El gran estudio europeo de la UETER-IUTALD mostró un efecto significativo de la isoniacida para un seguimiento de 5 años[261].

Diversos ECA, todos incluidos en diferentes RS evaluaron la efectividad del tratamiento de infección latente en personas infectadas por el VIH. Un ECA mostró una disminución de la protección en el tiempo para pautas de isonacida y de rifampicina asociada a pirazinamida. Otro ECA en pacientes con la prueba de la tuberculina positiva mostró un beneficio de las pautas de tratamiento a los 15 meses, pero no así en un seguimiento a los tres años, probablemente debido al escaso número de eventos y a las pérdidas de seguimiento[258,265-266].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.9 Impacto del tratamiento sobre la resistencia a isoniacida

Calidad BAJA

La evaluación del efecto de la quimioprofilaxis con isoniacida sobre la aparición de resistencias en pacientes adultos (infectados o no por el VIH) se llevó a cabo en una RS reciente (12 ECA, una cohorte; 32.179 participantes). La RS mostró que hubo más casos de resistencia entre las personas que recibieron tratamiento con isoniacida (0,17%, 31/18.095) que entre los controles (0,15%, 28/17.985) aunque las diferencias no fueron significativas, con un efecto consistente entre los diferentes estudios. El resultado fue parecido entre los estudios que incluyeron pacientes con infección por el VIH. Los estudios adolecieron de limitaciones como la baja proporción de antibiogramas realizados, las elevadas pérdidas de seguimiento o la diferencia entre las pautas de profilaxis[280].

Una RS sobre la efectividad de la isoniacida mostró un mayor porcentaje de resistencias entre los pacientes en tratamiento activo frente al grupo control (20,6% frente a 6,6%) en cinco ECA que evaluaron los antibiogramas, aunque el número absoluto fue muy escaso (22 eventos)[264].

6.3.10 Adherencia al tratamiento de la infección latente

Antes del inicio del tratamiento de la infección latente es importante que se informe al paciente sobre la infección y la enfermedad tuberculosa, resaltando la importancia de un buen cumplimiento del tratamiento y de evitar la ingesta de alcohol durante la duración del mismo.

En el seguimiento de los pacientes que han iniciado el tratamiento de infección latente, se debe realizar una visita a las dos semanas tras la prescripción del tratamiento con el objetivo de verificar que el paciente ha entendido bien las instrucciones y determinar la adherencia[237].

Se han propuesto una serie de medidas, directas e indirectas, para reforzar la adherencia como visitas periódicas, consejo sanitario, charlas educativas o incentivos. Todo paciente que recibe un regimen intermitente debería realizarlo bajo supervisión directa (TDO), aunque no se justifica su empleo de modo rutinario debido al elevado coste y a la baja aceptación por parte de los pacientes.

Existen varios métodos para valorar la adherencia al tratamiento:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Métodos DIRECTOS

   La medición de los metabolitos del fármaco en orina. Permite comprobar la última dosis pero no garantiza la ingesta de las previas. Además, supone un coste de laboratorio elevado, asequible en pocos centros.

   Los controles clínicos periódicos son menos caros y además pueden aplicarse en todos los ámbitos clínicos. La asistencia irregular a las visitas o su abandono son buenos indicadores de mala o nula adherencia, pero, lo contrario, es decir, la buena asistencia, no se correlaciona tan bien con la adherencia a la pauta.

2. Métodos INDIRECTOS

   La entrevista con el paciente de modo que él mismo refiera cómo se toma la medicación puede estimar la adherencia a la pauta e investigar los motivos de no adherencia. Es un método rápido y barato. Puede sobreestimar el cumplimiento aunque se cree que identifica mejor los pacientes con baja adherencia. Pueden utilizarse cuestionarios específicos de adherencia que cumplimenta el propio paciente y que analizan periodos cortos de tiempo para evitar el sesgo de memoria.

   La monitorización electrónica es uno de los métodos más exactos aunque es caro y no llega a comprobar la ingesta real del fármaco. No puede aplicarse en las pautas combinadas. El recuento de pastillas tampoco confirma su ingestión en los intervalos terapéuticos prescritos. Tiende a sobreestimar la adherencia y por ello se aconseja llevarlo a cabo en las visitas a domicilio no concertadas[254,270,281].

Calidad BAJA

En el estudio de la UICTER-IUATLD el porcentaje de cumplimiento con las pautas de isoniacida de tres, seis y doce meses fue del 87%, 78% y 68% respectivamente. Para las mismas pautas pero con placebo el cumplimiento fue algo superior (91%, 82% y 69% respectivamente)[261]. Una RS que incluyó estudios en pacientes con infección por el VIH, mostró que un 70% a 75% de los pacientes completaron correctamente los seis meses de tratamiento con isoniacida[282].

Una RS reciente de 78 estudios publicados entre 1997 y 2007 llega a conclusiones diferentes. La adherencia al tratamiento es subóptima en todos los grupos de riesgo (contactos de pacientes con tuberculosis, presos, inmigrantes, usuarios de drogas por vía parenteral, etc.), presentando resultados muy dispares, independientemente de la pauta utilizada. No halla relación consistente entre las características de los pacientes, de los centros o de las medicaciones con la adherencia al tratamiento. La adherencia no está condicionada por la edad del paciente (adultos), sexo, lugar de nacimiento o etnia. Los resultados según el sexo o lugar de procedencia del paciente también son heterogéneos. Los temores de los pacientes ante posibles efectos adversos se

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

han relacionado con menores tasas de adherencia y con mayor aparición de clínica. El temor a los controles analíticos en sangre también se ha relacionado con una peor adherencia al tratamiento[281].

Las pautas con rifampicina, comparadas con isoniacida, presentaron mejores resultados de adherencia en estudios retrospectivos[281,283] y en un ECA[284] consiguiendo tasas del 72% al 91%. En una RS, la pauta combinada de rifampicina e isoniacida presentó, en general, mejores adherencias que con isoniacida sola. En un ECA no incluido en la anterior revisión, la pauta combinada consiguió una tasa de adherencia del 82%[285]. Un ECA posterior en niños mostró también adherencias superiores al tratamiento combinado de rifampicina e isoniacida (tres o cuatro meses) en comparación a nueve meses de isoniacida. Los principales motivos de no adherencia fueron la ausencia de voluntad de tomar la medicación, náuseas y molestias epigástricas, la interrupción del tratamiento por el facultativo y la mala comprensión de las instrucciones[272].

Las preferencias de los pacientes también influyen en el cumplimiento de las pautas. Un estudio de cohortes con 591 participantes en tratamiento con una pauta corta de rifampicina e isoniacida o una pauta más prolongada de seis meses de isoniacida, mostró que el 78% de los pacientes se decantó por la pauta corta. La adherencia fue superior en los pacientes más jóvenes, entre aquellos que pudieron escoger la pauta y entre los que acudieron a los controles clínicos establecidos[286].

6.3.11 Toxicidad hepática por isoniacida

El tratamiento con isoniacida puede causar hepatotoxicidad sobre todo en los mayores de 35 años, o si se administran conjuntamente otros agentes hepatotóxicos como alcohol, carbamacepina, metotrexate y acetaminofeno. La afectación hepática comprende diversos grados de lesión: aumento transitorio de transaminasas (en un 20% de los casos), lesiones necróticas (en un 30% de los casos) o lesiones extensas, similares a las hepatitis víricas (en un 10% de los casos). La toxicidad es reversible si el tratamiento se interrumpe a tiempo, llegando a ser letal si el tratamiento persiste. Es importante que los pacientes sean informados sobre cómo reconocer los signos de toxicidad hepática y en su caso consultar a un médico[276]. En el **anexo 13** se describe una propuesta de valoración general del riesgo de hepatotoxicidad en un paciente que debe iniciar tratamiento con isoniacida y en el **algoritmo 2** una propuesta para el manejo de una posible hepatotoxicidad durante el tratamiento de la infección latente con isoniacida.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La mayoría de los pacientes con hepatotoxicidad leve no presentan clínica. Las náuseas, los vómitos y el síndrome constitucional aparecen entre el 50% y el 75% de los pacientes con afectación grave. La ictericia, la coluria y la acolia son signos claros y tardíos de empeoramiento. Se debe sospechar insuficiencia hepática grave si el paciente presenta alteraciones en la coagulación, hipoalbuminemia e hipoglucemia. La recuperación de la función hepática suele llevar semanas y suele ser completa tras la suspensión del tratamiento. En los pacientes pediátricos, pueden elevarse las transaminasas de modo transitorio pero las hepatitis clínicas y/o fulminantes son raras[141,270].

Un estudio realizado en los años 70 en los Estados Unidos halló incidencias muy variables de hepatitis entre los tratados con isoniacida en función de la edad del paciente: ningún caso en los menores de 20 años, hasta 8/1000 entre los mayores de 65 años. La edad (> 35 años) y la ingestión diaria de alcohol, estuvieron significativamente asociados con las mayores tasas de hepatitis. Según estos datos, en adultos, el riesgo de elevación de los enzimas hepáticos secundario al tratamiento con isoniacida sería de un 10% a 20%; el riesgo de hepatitis clínica estaría alrededor del 1% y el riesgo de muerte por hepatitis fulminante se situaría en torno al 0,1%[287]. Una RS sobre los efectos hepáticos de la isoniacida mostró que en 200.000 pacientes tratados se notificaron sólo dos muertes y concluyó que la tasa real de muertes atribuibles es muy baja con la selección y vigilancia apropiada de los pacientes[288].

Calidad
BAJA

6.3.12 Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la infección latente

Una de las dificultades atribuidas al régimen estándar de isoniacida para el tratamiento de la infección latente es la baja adherencia de los pacientes a la pauta a causa de su larga duración. Por tanto, se han propuesto pautas más cortas a base de dos fármacos como alternativa a la pauta estándar (**tabla 18**).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 18. Pautas de tratamiento de infección latente recomendadas en adultos

Fármaco	Dosis (dosis máxima, mg)	Frecuencia	Duración	Comentario
Isoniacida	5 mg/kg/día (300)	Diaria	6-9 meses	Pauta de elección.
Isoniacida	5 mg/kg/día (300)	Diaria	9 meses	De elección en pacientes infectados por el VIH y aquellos con lesiones de tuberculosis inactiva en radiografía de tórax.
Isoniacida	15 mg/kg/día (900)	2 veces por semana	6-9 meses	Sólo si se realiza TDO.
Rifampicina	10 mg/kg/día (600)	Diaria	4 meses	Contactos de tuberculosis resistente a isoniacida o intolerancia a ésta.
Isoniacida y Rifampicina	5 mg/kg/día (300) y 10 mg/kg/día (600)	Diaria	3 meses	Eficacia y seguridad equivalente a pauta de 6 meses de isoniacida.

TDO:Terapia Directamente Observada
Adaptado de Blasco D, Carbó RM, González F, Momparler P, Peñuelas J A, Pérez E *et al.* Guía para la vigilancia y el control de la tubeculosis. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2007 y de Landry J, Menzies D. Preventive Chemotherapy. Where has it got us?.Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis 2008;12(12):1352-64 (237, 297).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.3.12.1 Isoniacida con rifampicina

Una RS (5 ECA, 1.926 pacientes) comparó la pauta de isoniacida (seis a doce meses) con la combinación con rifampicina (tres meses). No se hallaron diferencias en cuanto a incidencia de tuberculosis entre ambas pautas (4,2% para la combinación y 4,1% para la isoniacida sola, en un total de 80 eventos). No hubo diferencias para la mortalidad global. La pauta en combinación, de duración inferior tuvo una mejor adherencia pero más toxicidad[282].

Calidad BAJA

Un ensayo casi-aleatorizado posterior en 926 niños mostró que la pauta combinada, administrada durante tres o cuatro meses redujo la evolución clínico-radiológica a tuberculosis frente a la administración de isoniacida durante nueve meses[272].

Los resultados de dos cohortes de pacientes en edad pediátrica (hasta 15 años) de una región de Inglaterra con un alto porcentaje de inmigración, mostraron que tras la introducción de la quimioprofilaxis con isoniacida y rifampicina (entre seis y nueve meses) redujo las notificaciones de casos de tuberculosis en los siguientes cinco años. La reducción de los casos notificados de tuberculosis se mantuvo con los regímenes más cortos (tres y cuatro meses) que, además, mostraron un perfil de toxicidad general, y hepática especialmente, aceptable y comparable con las pautas de isoniacida en monoterapia[289].

6.3.12.2 Rifampicina con pirazinamida

Las principales recomendaciones actualmente no consideran la pauta combinada de rifampicina y pirazinamida por su elevado riesgo de hepatotoxicidad, y hay reservas de su uso en pacientes con infección por el VIH. Una RS (6 ECA, 4.053 pacientes) evaluó los resultados de eficacia y seguridad de esta pauta combinada en comparación con la monoterapia con isoniacida. Los resultados se presentaron por separado en la población infectada por el VIH y la no infectada por este virus. La pauta combinada se mostró igual de eficaz para evitar la aparición de la enfermedad activa aunque los efectos adversos graves y la hepatotoxicidad fue significativamente superior, especialmente en personas no infectadas por el VIH donde hasta en el 8,2% de los tratados se notificó afectación hepática grave, en comparación con el 1,7% de los tratados con isoniacida sola[290-291].

Calidad BAJA

6.3.12.3 Rifampicina

La pauta a base de rifampicina sola administrada durante cuatro meses también es una alternativa aunque hay poca evidencia al respecto. Un ECA comparó las pautas de rifampicina (tres meses), isoniacida (seis meses), su combinación (tres meses) o placebo en 652 pacientes con silicosis. Todas las pautas fueron más eficaces que el placebo y todas tuvieron resultados similares en cuanto a prevención de tuberculosis. Los pacientes que recibieron rifampicina sola no desarrollaron resistencias y además presentaron un riesgo muy bajo de hepatotoxicidad (0,08%)[292].

Calidad BAJA

En un ECA abierto se evaluó la seguridad de la rifampicina (cuatro meses) o la isoniacida (nueve meses) en pacientes adultos tributarios de recibir tratamiento para la infección latente. El 4% de los tratados con isoniacida experimentaron efectos adversos graves que condujeron a la retirada del tratamiento en comparación con un 1,7% de los tratados con rifampicina para un total de 24 eventos. De los 17 casos en el grupo que recibió isoniacida, 16 fueron debidos a toxicidad hepática. El cumplimiento del tratamiento fue también superior con la pauta de rifampicina (78% frente a 60%). Los autores concluyeron que el tratamiento con rifampicina presenta un mejor perfil de seguridad que el tratamiento con isoniacida por lo que creen necesario un ECA para estimar la eficacia de esta pauta[284]. Posteriormente, dos estudios de cohortes han descrito mejores tasas de adherencia y menor hepatotoxicidad con cuatro meses de rifampicina respecto a los nueve meses de isoniacida[283,293].

Una cohorte de 157 adolescentes, contactos de enfermos con tuberculosis resistente a la isoniacida, con un resultado positivo a la tuberculina (> 4 mm) documentado por primera vez, recibió tratamiento con rifampicina (10 mg/kg/dia, máximo 600) durante seis meses. Tras dos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

años de seguimiento, el 26% de los participantes de la cohorte tuvo algún efecto adverso. De los 137 participantes con un seguimiento completo no se detectó ningún caso de tuberculosis[294].

6.4 Tratamiento de la infección probable (quimioprofilaxis primaria)

Preguntas para responder:

- ¿En qué casos se debe iniciar un tratamiento para prevenir la infección tuberculosa latente en las personas sanas en contacto con pacientes con tuberculosis activa?

La quimioprofilaxis primaria suministra protección temporal al contacto de un enfermo con una forma de enfermedad contagiosa con la finalidad que no se infecte ni adquiera la enfermedad. Por tanto se administrará durante el periodo ventana durante el que la prueba de la tuberculina puede aún hacerse positiva tras una primera prueba de la tuberculina con resultado negativo.

Calidad BAJA

La efectividad se evaluó en cuatro estudios realizados hace más de cuatro décadas por el Servicio Público de Salud de Estados Unidos, que mostraron resultados poco consistentes aunque las poblaciones estudiadas fueron también heterogéneas. La reducción del riesgo de infección para la quimioprofilaxis primaria con isoniacida frente a placebo fue significativa para los contactos de casos nuevos de tuberculosis y en población escolar. La evaluación se realizó a través de la prueba de la tuberculina tras un periodo de un año[295].

La quimioprofilaxis primaria consiste en la administración de 300 mg/día de isoniacida en adultos y 5 mg/kg en niños, durante ocho a doce semanas. Transcurrido este periodo se realiza una segunda prueba de la tuberculina que en caso de positividad se mantiene la pauta como tratamiento de infección latente. En caso de negatividad se suspende el tratamiento[17,23].

Ante la ausencia de evidencia clara en nuestro entorno se administra habitualmente a los contactos de alto riesgo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	El cribado de la población con un riesgo bajo de infección o enfermedad tuberculosa con la prueba de la tuberculina muestra un rendimiento bajo.
Calidad MODE-RADA	La isoniacida ha demostrado ser eficaz para la prevención de nuevos casos de tuberculosis y su eficacia parece mantenerse largos periodos de tiempo.
Calidad MODE-RADA	La pauta de isoniacida durante seis meses ha mostrado una eficacia similar a la pauta de doce meses de duración.
Calidad MODE-RADA	En personas con un riesgo alto de enfermar, la diferencia de eficacia entre las pautas de seis y doce meses podría ser clínicamente relevante, favoreciendo las pautas prolongadas.
Calidad BAJA	Otras pautas como la combinación de rifampicina e isoniacida (tres meses) o la rifampicina sola (cuatro meses) podrían presentar una eficacia similar a las pautas con isoniacida, con una adherencia superior y menor toxicidad.
Calidad BAJA	La combinación de rifampicina y pirazinamida presenta una eficacia similar a la isoniacida en monoterapia aunque con una mayor toxicidad hepática, especialmente en personas no infectadas por el VIH.
Calidad MODE-RADA	En los pacientes con infección por el VIH inmunocomprometidos (prueba de la tuberculina anérgica), la eficacia del tratamiento de la infección latente con isoniacida durante seis meses es inferior.
Calidad BAJA	En niños, las pautas de isoniacida sola (nueve y doce meses) o asociada con rifampicina (3 meses) se han mostrado beneficiosas en el tratamiento de la infección latente. La pauta de isoniacida durante seis meses no ha sido satisfactoriamente evaluada.
Calidad BAJA	El tratamiento con isoniacida en los contactos con pacientes con tuberculosis multirresistente no parece prevenir el desarrollo de la enfermedad.
Calidad BAJA	La evidencia no es concluyente sobre si el tratamiento de la infección latente con isoniacida puede incrementar las resistencias a la misma.
Calidad BAJA	La adherencia a las pautas de tratamiento de infección latente es superior en las pautas más cortas, que además son preferidas por los pacientes.
Calidad BAJA	Los efectos adversos hepáticos durante el tratamiento con isoniacida son relativamente frecuentes y en ocasiones pueden revestir gravedad.
Calidad BAJA	La isoniacida parece ser eficaz para reducir el riesgo de infección tuberculosa tras una exposición a tuberculosis activa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

FUERTE	Se recomienda no practicar la prueba de la tuberculina en la población con un bajo riesgo de infección para el cribado de la infección tuberculosa latente.
FUERTE	En la mayoría de las personas con una prueba de la tuberculina positiva e inmunocompetentes, se recomienda administrar isoniacida un mínimo de seis meses para la prevención de la tuberculosis.
FUERTE	En las personas con una prueba de la tuberculina positiva y un alto riesgo de desarrollar una tuberculosis se recomienda administrar nueve meses de isoniacida.
FUERTE	Para la prevención de la tuberculosis se recomienda no emplear la pauta de 12 meses de duración.
FUERTE	En las personas inmunocompetentes se recomienda no emplear la rifampicina junto con pirazinamida por su elevada toxicidad.
DÉBIL	Pautas alternativas como la combinación de rifampicina e isoniacida (tres meses) o la rifampicina sola (cuatro meses) también se recomiendan para la prevención de la tuberculosis.
DÉBIL	Ante una posible resistencia a la isoniacida en el caso índice, se recomienda el tratamiento de los contactos con rifampicina durante cuatro meses.
FUERTE	En las personas con una prueba de la tuberculina positiva e infección por el VIH se recominda administrar isoniacida durante un mínimo de nueve meses para la prevención de la tuberculosis.
DÉBIL	En las personas con una prueba de la tuberculina positiva e infección por el VIH, la combinación de rifampicina e isoniacida (3 meses) también se recomienda para la prevención de la tuberculosis.
DÉBIL	En los pacientes con una prueba de la tuberculina positiva e infección por el VIH puede considerarse la combinación de rifampicina y pirazinamida (dos meses).
DÉBIL	En niños y adolescentes con una prueba de la tuberculina positiva, se recomienda el tratamiento, a las dosis adecuadas, con alguna de las pautas utilizadas habitualmente en adultos para la prevención de la tuberculosis.
✓	El los lactantes nacidos de madre con tuberculosis pulmonar y con una baciloscopia positiva, se sugiere la profilaxis con isoniacida durante seis meses además del uso de mascarilla hasta que la madre deje de ser contagiosa o la separación del recién nacido si se sospecha el desarrollo de resistencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	En las mujeres embarazadas, independientemente de la edad gestacional con tuberculina positiva reciente (menos de dos años) tras contacto con paciente bacilífero se sugiere administrar isoniacida con suplementos de vitamina B6.
DÉBIL	Se recomienda no iniciar el tratamiento de la infección latente en los contactos de los enfermos con tuberculosis multirresistente.
✓	Se debe tomar una actitud activa para valorar y estimular la adherencia durante todo el tratamiento. En los casos de tratamiento con pautas intermitentes se debería adoptar una estrategia de observación directa de la toma de medicación.
✓	Se debe realizar un seguimiento analítico cada dos meses de la función hepática en las personas que reciben tratamiento de infección tuberculosa latente, sobre todo con isoniacida.
DÉBIL	Se recomienda la profilaxis primaria con isoniacida (300 mg/día o 5 mg/kg/día) durante ocho a doce semanas en niños con una edad inferior a cinco años, personas con la infección por VIH o con alteración del sistema inmunitario que han tenido contacto con pacientes con capacidad contagiosa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.5 Vacunación

Preguntas para responder:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la vacuna BCG en adultos y niños?
- ¿Se debe administrar la vacuna BCG en el personal sanitario?

Desde que, en 1882, Robert Koch demostró que la tuberculosis es una enfermedad infecciosa, se empezó a trabajar en la elaboración de una vacuna. Sin embargo, la única vacuna contra la tuberculosis que ha sido ampliamente usada en todo el mundo ha sido la que obtuvieron Albert Calmette y Camille Guérin en el instituto Pasteur de Lille a partir de *M. bovis*. En honor a estos autores recibió el nombre de vacuna BCG. Calmette y Guérin iniciaron sus estudios en 1906, partiendo de una cepa de bacilo bovino aislada en la leche de una vaca con mastitis tuberculosa. En 1919, después de 13 años y 230 resiembras consecutivas, obtuvieron una cepa de *M. bovis* de virulencia atenuada.

Actualmente existen cuatro variedades de cepas y la del Instituto Pasteur es la que está considerada como cepa de referencia de la vacuna ya que los distintos laboratorios en todo el mundo han introducido variaciones genéticas que han afectado la inmunogenicidad y posiblemente la protección frente a la enfermedad. Se ha sugerido que las primeras vacunas son claramente superiores a las posteriores, mucho más utilizadas[298-299]. Por otro lado, los sucesivos cultivos han hecho que se perdiera la región RD1 de su genoma responsable de la síntesis de las proteinas ESAT6 y CFP10. Algunas de estas proteinas permanecen en el complejo *M. tuberculosis* y son reconocidas por las técnicas IGRA lo que facilita la diferenciación entre infección y vacunación. La vacuna BCG es un inmunógeno altamente complejo que induce una respuesta básicamente de tipo celular[20,49,299-300].

La vacuna BCG se utilizó por primera vez en 1921, en un recién nacido hijo de madre con tuberculosis. El niño no desarrolló la enfermedad ni padeció efectos adversos. A partir de ese momento, la vacuna fue ampliamente utilizada en Europa durante las décadas de los años 20 y 30. En 1930, en Lubek, Alemania, tras vacunar a 251 niños, 72 murieron tras recibir una forma oral contaminada con una cepa virulenta, lo que produjo un impacto negativo en los programas de vacunación. La administración intradérmica de la vacuna se introdujo en 1927, posteriormente la inyección múltiple (1939) y la escarificación. Al finalizar la segunda guerra mundial se implantó el uso masivo de la BCG como medida preventiva de la tuberculosis. Ya en 1948 se habían vacunado unos cinco millones de personas en 35 países y se consideró que era el único método que conseguía una inmunidad eficaz frente a la tuberculosis. En la década de los años 70 la vacunación se practicaba en 169 países y se estimaba en 2.000 millones el número de personas vacunadas. En 1988, la OMS incluyó la vacuna BCG en el Programa Ampliado de Vacunación, de modo que en el año 2002, aproximadamente el 80% de todos los niños menores de un año habían sido vacunados[300].

En España, la vacunación comenzó en Barcelona en el año 1924, con una cepa cedida por Calmette, extendiéndose al resto del Estado en 1927. En 1965 se puso en marcha el Plan Nacional de Erradicación de la Tuberculosis. Entre las estrategias que formaban parte de dicho plan, figuraba una campaña de vacunación masiva en recién nacidos, esco-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

lares y adolescentes negativos a la prueba de la tuberculina. El Plan de Erradicación finalizó en noviembre de 1973, con la recomendación de mantener la vacunación en los recién nacidos[87]. Dicha vacunación sistemática con BCG en los recién nacidos se abandonó en 1980 (1974 en Cataluña), manteniéndose sólo en el País Vasco. En 1991, el Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España consideró que la vacunación con BCG no estaba justificada de forma sistemática en España y que debería suspenderse. Actualmente, en Europa hay siete países europeos que no vacunan de forma sistemática a los recién nacidos: Andorra, Austria, Alemania, Luxemburgo, España, Bélgica y Dinamarca. Países con baja incidencia de tuberculosis como Gran Bretaña, Suecia, Canadá, Estados Unidos y Holanda (USA y Holanda no de modo rutinario) vacunan a los grupos de riesgo como profesionales sanitarios que trabajen en áreas endémicas, niños expuestos a enfermos con tuberculosis multirresistente y personas sin techo[234,301].

A pesar de que ya se han administrado más de tres billones de dosis en todo el mundo, se ha debatido acerca de la eficacia de la vacuna durante décadas. Tanto los ECA como los estudios de casos y controles han mostrado que la vacuna protege eficazmente contra la tuberculosis miliar y la meningitis tuberculosa en los niños hasta los 4 años, pero su eficacia es muy variable frente a la tuberculosis pulmonar de los adolescentes y adultos[49,300,302-303].

La vacuna no evita la infección por *M. tuberculosis*. En los sujetos infectados, la vacuna ayuda a evitar la multiplicación incontrolada y diseminación de *M. tuberculosis* pero en general, no consigue evitar el desarrollo de tuberculosis pulmonar. Por tanto, no puede descartarse el diagnóstico de tuberculosis en una persona vacunada que presente clínica sugestiva de dicha enfermedad[49,299, 300-302].

La OMS recomienda vacunar todos los recién nacidos (durante el primer mes de vida) en los países con alta prevalencia. Se desaconseja esta medida en los países de baja endemia. Sin embargo, para que un país con vacunación por BCG sistemática suspenda esta política sanitaria deben darse los siguientes criterios[5]:

- Tasa de notificación media anual de tuberculosis pulmonar < 5 enfermos/100.000 habitantes durante los tres años previos.
- Tasa de notificación media anual de meningitis tuberculosa en niños < 5 años: < 1 enfermo por 100.000 habitantes durante los últimos siete años.
- Riesgo anual de infección medio ≤ 0,1.

Según un modelo teórico publicado recientemente, un programa universal de vacunación con BCG sería beneficioso en aquellos países con prevalencias superiores a 30 personas bacilíferas por 100.000 habitantes. Para una prevalencia inferior a 15 personas bacilíferas por 100.000 habitantes, la BCG debería ser cuidadosamente evaluada puesto que los riesgos de la vacunación pueden superar a los beneficios[304].

La eficacia de la vacuna BCG en diversos estudios y poblaciones es muy variable (0% y el 80%) las razones para esta variabilidad, múltiples. Influyen los factores debidos a la vacunación (técnica, dosis, vía y edad de administración), factores de la propia vacuna (fabricación, conservación, viabilidad, tipo de vacuna), factores del huésped (inmunodepresión, infección por el VIH, desnutrición), infección por micobacterias no tuberculosas o por cepas altamente virulentas de *M. tuberculosis* o diferencias a nivel poblacional[49,87,300].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.5.1 Eficacia de la vacuna BCG

Una RS (26 estudios, 367.844 pacientes) mostró un efecto protector de la vacuna frente a los no vacunados en los ECA (RR 0,49; IC95% 0,34 a 0,70) (13 ECA, 2.575 eventos) y una magnitud del efecto muy similar en los estudios observacionales. La vacunación redujo un 71% las muertes por tuberculosis (7 ECA, 143 eventos) y un 64% las meningitis tuberculosas (5 ECA), también de forma significativa. Aunque la protección conferida por la vacuna se observó para todas las formas de tuberculosis y para distintas poblaciones, los resultados fueron muy variables entre los distintos estudios[305]. Una RS posterior mostró una eficacia ligeramente inferior en los ECA de mayor calidad. La eficacia fue independiente de las distintas cepas de BCG empleadas. Se consiguieron niveles de protección similares con distintos preparados y cepas utilizados en una misma población mientras que preparados de BCG genéticamente idénticos consiguieron diferentes resultados al ser aplicados en distintas poblaciones. La eficacia de la vacunación con BCG aumentó con la distancia al ecuador, probablemente por la exposición a micobacterias no patógenas, que es más intensa en climas calientes, e induce un grado de inmunidad protectora en poblaciones expuestas, enmascarando el efecto de la vacuna BCG. Al limitar el análisis de la eficacia para aquellos casos de tuberculosis con diagnóstico de certeza, el efecto de la vacunación fue claramente mayor (OR 0,17; IC95% 0,07 a 0,53)[302].

Calidad BAJA

La eficacia de la vacuna en niños se evaluó en una RS que incluyó 16 ECA y estudios de casos y controles. Los estudios incluyeron exclusivamente niños menores de un año de edad. La vacuna BCG redujo los casos de tuberculosis en un 74% (RR 0,26 IC95% 0,17 a 0,38) en el análisis conjunto de cuatro ECA; el efecto fue inferior para los estudios de casos y controles (52%) pero igualmente significativo. Un total de cinco ECA evaluaron las muertes por tuberculosis obteniendo una reducción significativa del 65% en el grupo que recibió la vacuna. Diferentes estudios observacionales mostraron resultados de eficacia referidos a la meningitis tuberculosa (reducción del 64% en cinco estudios) y tuberculosis diseminada (reducción del 78% en tres estudios)[306].

Calidad BAJA

Globalmente, se ha observado un rango de eficacia amplio. En el caso de la tuberculosis pulmonar, la eficacia osciló entre el 10% y el 66% mientras que la protección frente a la tuberculosis diseminada y la meningitis fue en todos los casos superior al 50%.

Se ha localizado una RS que evaluó el coste-efectividad de la vacuna BCG en las diferentes regiones definidas por la OMS. Según los resultados del estudio, la vacunación en los recién nacidos evitaría aproximadamente un caso de meningitis tuberculosa por cada 3.500 vacunaciones y un caso de tuberculosis miliar por cada 9.300 vacunados

Calidad BAJA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

en los cinco primeros años de vida. Se estimó que la mayoría de estos casos se evitarían en países de alta incidencia de tuberculosis. Aunque los autores sugieren que, en su conjunto, la vacunación es coste-efectiva para los casos más graves de tuberculosis, el coste por cada caso prevenido es hasta diez veces superior en zonas de renta alta en comparación con las de renta baja[303].

De forma similar, un estudio de costes realizado en Finlandia concluyó que la vacunación con BCG es sólo coste-efectiva si se adopta una estrategia de vacunación selectiva en aquella población con un riesgo basal más elevado[307].

6.5.2 Duración del efecto y revacunación

Una RS que incluyó 10 ECA o casi-aleatorizados, todos ellos realizados entre las décadas de los años 30 y 60 analizó la duración del efecto protector de la vacuna BCG en niños y adultos no infectados. La duración del seguimiento de los estudios fue de hasta 23 años. Los autores sólo calcularon el estimador conjunto de la eficacia de la vacunación tras los 10 primeros años, sin mostrar diferencias significativas en comparación con placebo para el diagnóstico de tuberculosis en siete ECA. De todos modos no se puede descartar que las pérdidas de seguimiento hubieran afectado a la capacidad de detectar diferencias entre los grupos de tratamiento. Los resultados para el primer y segundo año no se analizaron conjuntamente debido a la elevada variabilidad de resultados entre los estudios. Esta variabilidad fue probablemente debida a que se mezclaron niños y adultos, a diferentes formas clínicas de tuberculosis así como a que el tamaño y la calidad de los estudios fue también muy variable[308].

Calidad BAJA

Una RS que incluyó sólo estudios realizados en niños con una edad inferior a un año mostró que se mantenía el efecto protector para un seguimiento de más de diez años. Se debe destacar que los resultados de los estudios que realizaron un seguimiento superior a cinco años, se basan en un número muy reducido de eventos[306].

Un gran estudio con más de 50.000 adolescentes y adultos jóvenes realizado en Gran Bretaña en la década de los años 50 con un seguimiento de 20 años, mostró un efecto protector durante los dos y diez primeros años pero que no fue significativo tras los diez años de administración de la vacuna. La incidencia de tuberculosis entre los vacunados fue de 0.23 casos por 1.000 personas y año frente a 0.98 casos por 1.000 personas y año entre los no vacunados. Este ensayo fue incluido en la anterior revisión[309]. Otros estudios han mostrado cierta eficacia tras periodos más prolongados, de hasta 40 años, aunque en estudios realizados hace más de siete décadas y en poblaciones muy diferentes a la nuestra[310].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los escasos ECA realizados hasta el momento para evaluar la eficacia de la revacunación no han mostrado resultados favorables. Actualmente la OMS recomienda la vacunación con una sola dosis de BCG ante la ausencia de evidencia firme sobre la revacunación. Algunos países como Rusia, Chile y Hungría emplean dosis repetidas de BCG para contrarrestar la disminución del efecto vacunal a lo largo del tiempo[310-313].

6.5.3 Vacunación en el personal sanitario

El personal sanitario presenta mayor riesgo de infección por *M. tuberculosis* comparado con otros trabajadores[314]. Algunas sociedades científicas recomiendan la vacunación con BCG en personal sanitario en el que, existiendo un alto riesgo de transmisión de tuberculosis multirresistente, las otras estrategias de control no pueden ser implantadas o han fracasado. Sin embargo, es necesario resaltar que no ha sido probada la posible eficacia de la vacunación con BCG en adultos en esta circunstancia[49,300].

6.5.4 Efectos adversos de la vacuna

Calidad BAJA

La UICTER-IUATLD realizó dos estudios para investigar la incidencia de complicaciones de la vacuna BCG, retrospectivo el primero (1975-1976) y prospectivo el segundo (1979-1981). En este último participaron seis países europeos, controlando unos cinco millones y medio de niños vacunados. El riesgo de complicaciones locales y de linfadenitis supuradas observadas fue de 387 por millón en el grupo de menores de un año de edad, de las que 93 por millón tenían resultados histológicos o bacteriológicos positivos a M. bovis. En el grupo de mayor edad (de 1 a 20 años), el riesgo fue de 25 por millón y la confirmación se consiguió en 18 casos por millón. Por su parte, el riesgo de infecciones diseminadas y reacciones de hipersensibilidad osciló ampliamente entre países[315-316].

Entre un 1% a 2% de los niños vacunados pueden experimentar efectos adversos, generalmente en forma de reacciones locales y benignas que han sido relacionados con la concentración de bacilos en la vacuna, la edad del niño, la cepa empleada y el método vacunal usado. La mayoría de las reacciones adversas ocurren en los primeros cinco meses tras la administración de la BCG.

La reducción de la dosis administrada en los recién nacidos disminuye la probabilidad de efectos adversos. Los más frecuentes son las úlceras en el punto de inoculación, causadas por la administración inapropiada (por ejemplo subcutánea en vez de intradérmica), dosis

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

excesivas o contaminación secundaria en el punto de inyección. Con todo, se considera que los efectos adversos de la vacuna son infrecuentes. El riesgo de reacción local oscila entre el 0,01 al 6 por mil nacidos vivos. La infección diseminada, entre los seis y doce meses de la vacunación es mucho más infrecuente (de 0,19 a 1,56 por millón de vacunados) pero puede ser letal. Se ha observado este efecto en niños vacunados que presentaban síndrome de inmunodeficiencia congénito o adquirido, y en pacientes con SIDA. La linfadenitis regional supurada es un efecto adverso infrecuente con una incidencia de 0,1 por mil niños vacunados. La osteítis también es un efecto adverso que se presenta hasta en 46 casos por cada millón de niños vacunados y puede aparecer hasta los doce años tras la vacunación[5,49,301,310].

Aunque no se ha descrito que la vacuna tenga un potencial teratógeno, la vacunación en mujeres embarazadas se acostumbra a diferir tras el parto.

6.5.5 Normas para su correcta administración

Desde 1960, la OMS recomienda estabilizar los cultivos mediante liofilización y congelación, para tratar de disminuir las posibles diferencias inmunogénicas observadas en las diferentes cepas vacunales. Actualmente existen cuatro variedades de cepas distribuidas por UNICEF:

1. Francesa: French 1173. P2 Pasteur vaccins.

2. Danesa 1331, Glaxo 1077. Obtenida en Copenhague en la década de los años 50 (derivada de la cepa Danesa 1331, aunque algo diferente). De ésta se utilizan dos variedades: la Merieux en Francia, y la Evans en el Reino Unido.

3. Japonesa 172: seleccionada por su alta resistencia a la liofilización, más estable al calor.

Además de las cuatro variedades distribuidas por la UNICEF, existen otras ampliamente usadas en el mundo, como son: Moreau (Brasil), Montreal (Canada Connaught), Russian (Rusia) y Tice (USA).

Una vacuna fresca contiene, aproximadamente, 108 bacilos por mg de BCG, aunque sólo proporcionará entre 5×10^6 a 45×10^6 Unidades Formadoras de Colonias. La proporción de bacilos BCG viables puede reducirse a la mitad después de haber sido desecada y congelada.

El método de elección para practicar la vacunación con BCG es la inyección intradérmica, recomendada en el Primer Congreso Internacional de BCG en 1948 y, posteriormente, por la OMS.

Se administra la dosis de 0,05 mg de BCG diluida en 0,1 ml de suero, aunque en los niños menores de un año se recomienda la mitad

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

de esta cantidad con la misma concentración. La zona mas frecuentemente utilizada para la inyección intradérmica es la cara externa del brazo, a nivel de la inserción distal del deltoides, de modo que se forme una pápula edematosa de un diámetro de 8 a 10 mm. Transcurridas unas dos o tres semanas se produce, en el sitio de la inyección, una necrosis central que evoluciona a pústula o pequeña ulceración que segrega una serosidad espesa y que se resuelve espontáneamente en tres a cuatro semanas, quedando una costra que persiste hasta doce semanas para acabar cayendo y dejando una cicatriz deprimida, redondeada y nacarada. La presencia de una adenopatía regional en ausencia de eritema o vesículas se considera una reacción normal y esperable a la vacuna[49,87,299,317].

Un reciente ECA llevado a cabo en Sudáfrica incluyó un total de 11.680 recién nacidos que fueron aleatorizados a recibir, de forma abierta, la vacuna BCG (variedad Japonesa 172) por ruta intradérmica o percutánea. Se evaluó la incidencia de tuberculosis a los dos años y la no inferioridad entre las dos administraciones. No se hallaron diferencias en la incidencia del diagnóstico definitivo, probable o posible de tuberculosis. Los casos de formas diseminadas o meníngeas fueron esporádicos y no se realizaron comparaciones entre los dos grupos. Los efectos adversos fueron también similares entre las dos formas de administración[318].

Calidad MODERADA

6.5.5.1 Cicatriz vacunal

La presencia de cicatriz vacunal es uno de los indicadores que objetivan la vacunación. El tamaño de la reacción local y de la cicatriz depende de la dosis y concentración de bacilos BCG en la vacuna, y del tipo de vacuna utilizada. Habitualmente, la cicatriz vacunal es indeleble, pero las cicatrices de tamaño pequeño y las causadas por dosis bajas de vacuna, pueden llegar a desaparecer con el transcurso del tiempo. En cualquier caso, la cicatriz vacunal no es sinónimo de protección[49,83].

6.5.5.2 Administración conjunta con otras vacunas

Las vacunas con gérmenes vivos atenuados tienen la capacidad de disminuir la inmunogenicidad de la vacuna BCG y por ello no se administran conjuntamente. Por el contrario, las vacunas atenuadas o inactivadas (tétanos, difteria y poliomielitis) pueden ser administradas al mismo tiempo que la BCG, en diferentes puntos de inoculación[49,317].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad BAJA	La eficacia en diversos estudios es variable, influyendo factores debidos a la vacunación, factores de la propia vacuna, factores del huésped, infección por micobacterias no tuberculosas o por cepas altamente virulentas de *M. tuberculosis* o diferencias poblacionales.
Calidad BAJA	La vacunación muestra un buen balance coste-eficacia sobre todo en países de alta incidencia de tuberculosis.
Calidad BAJA	La vacuna reduce los nuevos casos y la mortalidad por tuberculosis y la meningitis tuberculosa, sobre todo en niños.
Calidad BAJA	La vacuna no parece ser eficaz en niños con infección por el VIH.

Recomendaciones

FUERTE	En nuestro entorno, se recomienda no administrar la vacuna BCG de forma sistemática.
✓	Se sugiere la vacunación BCG en personal sanitario o en el que, existiendo un alto riesgo de transmisión de tuberculosis multirresistente las otras estrategias de control no pueden ser implantadas o han fracasado.
✓	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.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7. Difusión e implementación

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Formatos de la guía, difusión e implementación

La GPC consta de varias versiones, la completa, la resumida, además de la información para pacientes y la herramienta de consulta rápida. Todas las versiones están disponibles en formato HTLM y en formato PDF en la página web de GuíaSalud (www.guiasalud.es). La versión resumida se publica en papel y contiene el CD-ROM con la versión completa.

Las estrategias de difusión e implementación comprenden:

- Presentación oficial de la guía por parte de las autoridades sanitarias.
- Envío individualizado de ejemplares a profesionales y a potenciales personas usuarias.
- Distribución de la guía de pacientes.
- Difusión de la guía en formato electrónico en las páginas web de los servicios de salud y de las sociedades implicadas en el proyecto.
- Presentación de la guía en actividades científicas (jornadas, congresos, reuniones).
- Publicación de la guía en revistas médicas.

Propuesta de indicadores

Toda organización que presta servicios sanitarios debe plantearse una mejora continuada de los mismos. Esta es la base de los planes de calidad que requieren de medidas objetivas de evaluación. Los indicadores de salud son una medida cuantitativa (y a veces cualitativa) que permite seguir objetivamente la evolución de la calidad de los procesos importantes que integran, en este caso, la asistencia sanitaria. Así, los indicadores no son una medida directa de la calidad, son herramientas que requieren de un uso continuo, valoración de la evolución de los resultados y una lectura individualizada dentro de cada organización que proporciona el servicio evaluado. La calidad de la asistencia sanitaria es un gradiente de probabilidad según el que una mejoría de esta asistencia puede llegar a mejorar la salud de un paciente (o la de la comunidad).

Los indicadores no miden un componente individual de la calidad asistencial, por el contrario, muchos aspectos como la accesibilidad, la eficacia o la adecuación de la asistencia sanitaria se interrelacionan e influyen sobre su resultado. De todos modos es muy importante que los indicadores tengan validez interna (que identifiquen aquello que se desea medir), validez externa (que los resultados sean interpretables) y que se basen en el conocimiento actual.

La definición de indicadores no es una tarea fácil y menos en nuestro entorno en el que diferentes organizaciones presentan servicios sanitarios, a menudo complementarios dentro de un mismo proceso asistencial. Además de la propuesta de una fórmula de cálculo, la identificación de la base teórica actualizada que lo sustenta o la identificación de las

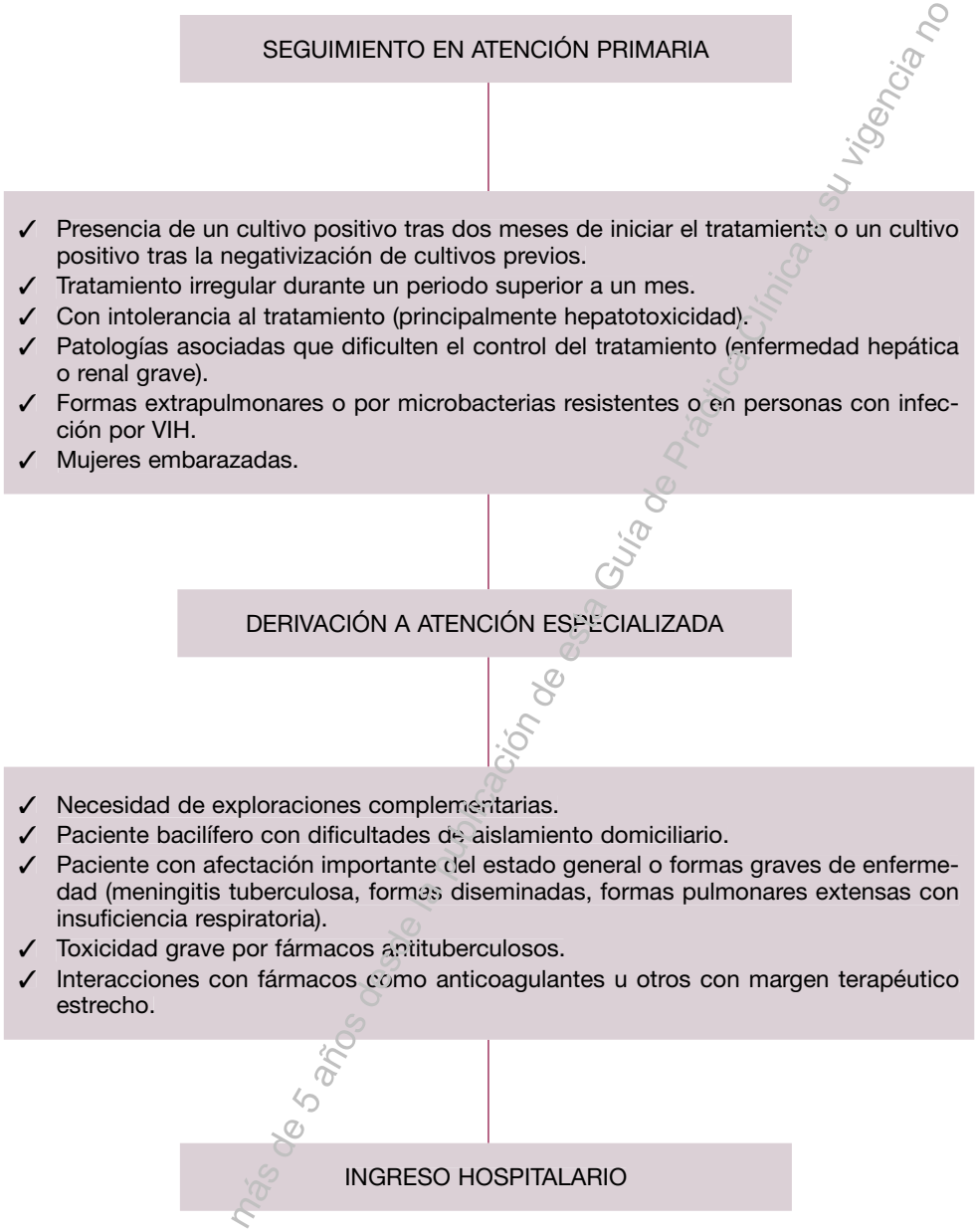
fuentes de información que van a proporcionar los casos, se deben perfilar los factores subyacentes que expliquen la potencial variabilidad de los resultados.

El grupo de trabajo ha considerado la complejidad de la asistencia en esta patología y la diversidad de realidades en nuestro entorno y ha preferido seleccionar una serie de indicadores ya elaborados por la OMS que pueden ser adaptados en nuestro entorno. En el **anexo 7** se presenta una lista de indicadores atendiendo a su enunciado; la descripción completa puede obtenerse a partir del documento completo de la OMS[319]. Se pretende, finalmente, proporcionar una herramienta a los clínicos y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación de la atención.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

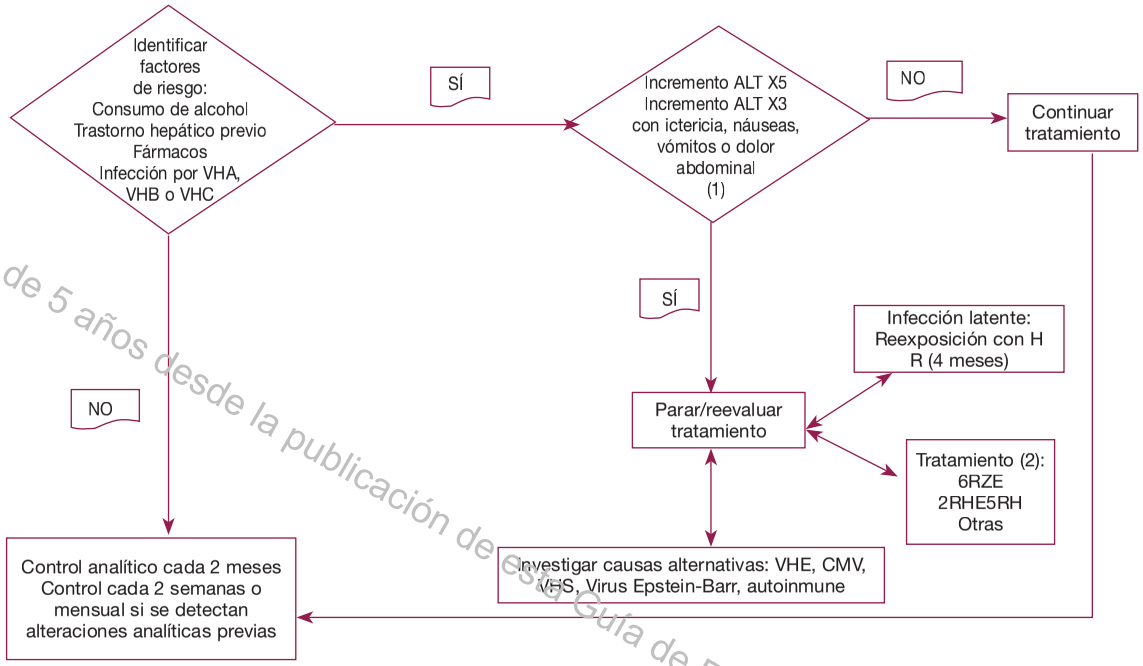
8. Estrategias diagnósticas y terapéuticas

Algoritmo 1. Seguimiento del paciente: criterios de derivación



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Algoritmo 2. Manejo de la hepatotoxicidad durante el tratamiento de la tuberculosis o de la infección latente



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHE: virus de la hepatitis E; VHS: virus herpes simple; CMV: citomegalovirus; ALT: alaninoaminotransferasa; H: isoniacida; R: rifampicina; Z: pirazinamida; E: etambutol.

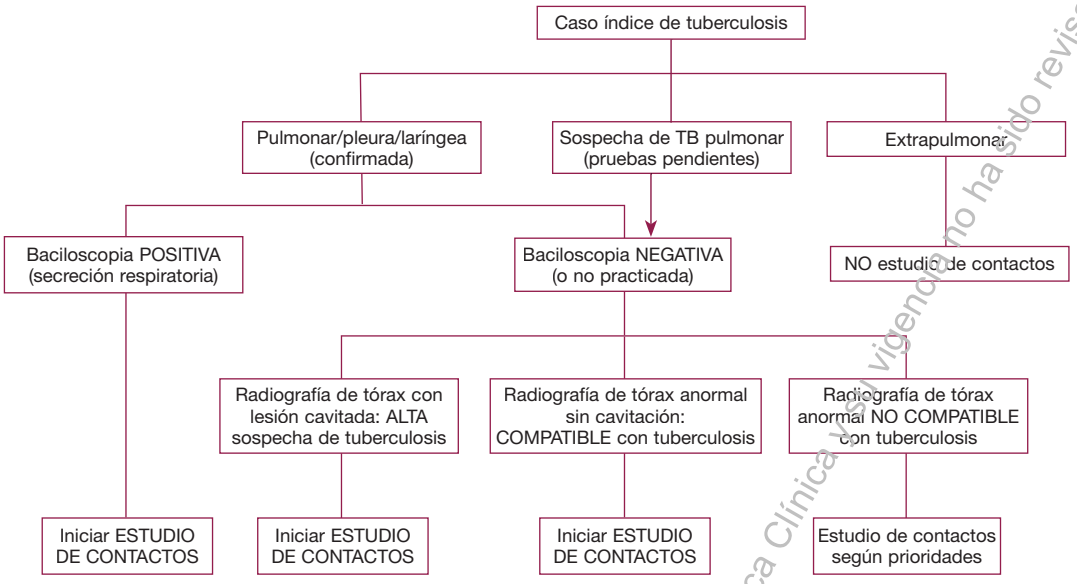
(1) i aparece polineuropatía, se aconseja suspender el tratamiento de la infección latente y valorar la pauta con rifampicina.

(2) Dependiendo de la gravedad de la toxicidad hepática, del fármaco sospechoso y de la sensibilidad, algunos de las pautas alternativas son:

- Pauta sin isoniacida: rifampicina, etambutol y pirazinamida durante seis meses.
- Pauta sin pirazinamida: rifampicina, isoniacida y etambutol durante dos meses y rifampicina e isoniacida durante siete meses.
- Pautas con un solo fármaco hepatotóxico: mantienen la rifampicina combinada con uno o más de los siguientes: etambutol, una fluoroquinolona, cicloserina o un antituberculoso inyectable durante 12 a 18 meses.
- Pautas sin ningún fármaco hepatotóxico: pueden incluir estreptomicina, etambutol, una fluoroquinolona y un antituberculoso oral de segunda línea durante 18 a 24 meses.

Adaptado de Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, *et al.* An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(8):935-52[141].

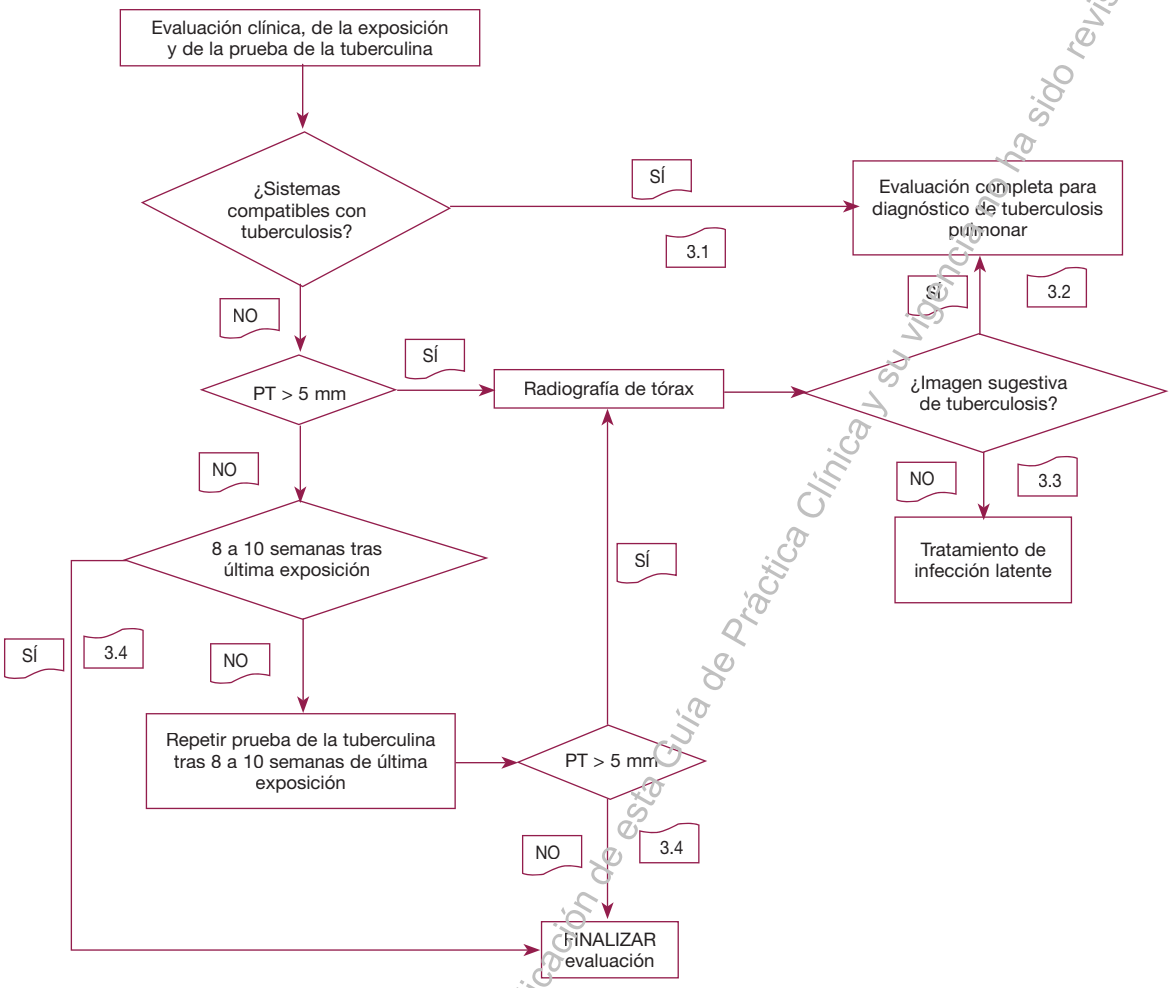
Algoritmo 3. Inicio del estudio convencional de contactos según la forma de la tuberculosis y la confirmación del diagnóstico



Adaptado de National Tuberculosis Controllers Association; Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis;recommendations from The National Tuberculosis Controllers Assotiation and CDC, and Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005 Dec 16;54 (RR-15):1-55[33].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Algoritmo 4. Evaluación y tratamiento de los contactos de prioridad alta y media (adultos immunocompetentes y niños ≥ 5 años)



PT: Prueba de la tuberculina.

3.1 Ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de tuberculosis se debe realizar una evaluación completa para descartar o confirmar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa.

3.2 Ante una radiografía de tórax con una imagen sugestiva de tuberculosis en una persona con una prueba de la tuberculina positiva (aun en ausencia de síntomas) se debe realizar una evaluación completa para descartar o confirmar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa.

3.3 Ante una radiografía de tórax dentro de la normalidad (o sin imagen sugestiva de tuberculosis) en una persona con una prueba de la tuberculina positiva (aun en ausencia de síntomas) se debe iniciar tratamiento de infección latente.

3.4 Se finalizará el estudio si la prueba de la tuberculina es < 5 mm (en ausencia de clínica y con radiografía normal) y hayan pasado más de ocho semanas tras la última exposición o si una segunda prueba de la tuberculina es < 5 mm a las ocho semanas tras la última exposición.

Adaptado de National Tuberculosis Controllers Association;Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from The National Tuberculosis Controllers Assotiation and CDC, and Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005 Dec 16;54 (RR-15):1-55[33].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 1. Calidad de la evidencia y fuerza de recomendación

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE			
Calidad de la evidencia científica	**Diseño del estudio**	**Disminuir la calidad si**	**Aumentar la calidad si**
Alta	ECA	Limitación en el diseño: Importante **(-1)** Muy importante **(-2)** Inconsistencia **(-1)** Evidencia directa: Alguna **(-1)** incertidumbre Gran **(-2)** incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa Datos imprecisos **(-1)** Sesgo de notificación: Alta probabilidad de **(-1)**	Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación (RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) **(+1)**. Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR > 5 o < 0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) **(+2)** Gradiente dosis respuesta **(+1)** Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado **(+1)**
Moderada			
Baja	Estudios observacionales		
Muy baja	Otros tipos de diseño		

Implicaciones de los grados de recomendación en el sistema GRADE		
Implicaciones de una recomendación fuerte:		
Pacientes	**Clínicos**	**Gestores / Planificadores**
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Implicaciones de una recomendación débil:		
Pacientes	**Clínicos**	**Gestores / Planificadores**
La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 2. Información para los pacientes

¿Qué es la tuberculosis y cómo se contagia?

La tuberculosis es una enfermedad causada por una bacteria llamada bacilo tuberculoso (bacilo de Kock). Puede afectar cualquier órgano, principalmente los pulmones (tuberculosis respiratoria).

Se transmite de persona a persona a través del aire. Una persona enferma de tuberculosis respiratoria, cuando tose, estornuda, habla o canta, expulsa al aire bacilos, que pueden ser inhalados por otras personas y así infectarse.

La tuberculosis solamente se transmite a partir de una persona que la padece en sus pulmones/vías respiratorias.

Es poco probable que alguien se infecte por un contacto *breve* y en *espacios abiertos* con personas enfermas de tuberculosis. La tuberculosis no se transmite por estrechar las manos, compartir comida, utensilios, toallas o por las relaciones sexuales. Ahora bien, aquellas personas que conviven o trabajan todos los días con alguien enfermo, con lesiones pulmonares y no tratado, tienen mayor probabilidad de contagio.

Infección latente

La persona ha estado en contacto con el bacilo, lo ha respirado y se ha infectado, pero consigue evitar su proliferación, por lo que la enfermedad no se desarrolla. Esto es lo que se conoce como infección latente. En estos casos, las pruebas serán normales y la persona no tendrá ningún signo o síntoma, siendo además incapaz de transmitir la tuberculosis a los demás.

Nueve de cada 10 infectados nunca desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida. En personas que han tomado el tratamiento preventivo, el número de enfermos es aún menor.

Si aparecen los siguientes síntomas (todos o alguno de ellos):

- Tos persistente durante tres o más semanas, con o sin expectoración, con o sin emisión de sangre.
- Fiebre (temperatura > 38º).
- Sudoración nocturna.
- Pérdida de peso.
- Sensación de cansancio/malestar general/pérdida del apetito.

En tal caso, DEBE ACUDIR A SU MÉDICO. Podría ser tuberculosis. Cuánto antes se diagnostique una tuberculosis mejor se tratará y antes se curará.

La tuberculosis se cura. Si una persona ha estado expuesta a un posible contagio se le recomienda que consulte a su médico para descartar la enfermedad y para valorar los pasos a seguir. Según sus circunstancias (y las del enfermo), su médico le indicará un tratamiento preventivo para evitar desarrollar una tuberculosis en el futuro.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Qué debe saber del tratamiento y el pronóstico de la tuberculosis?

El tratamiento de la tuberculosis con los medicamentos apropiados es la única manera de curarla eficazmente. Asimismo, es la forma más eficaz de prevenir el contagio a otras personas.

El tratamiento para la tuberculosis es largo: dura varios meses (6 o más) para conseguir hacer efecto y evitar las recaídas. Es muy importante que se tome las pastillas tal y como se lo haya indicado su médico/enfermera al inicio.

Los síntomas de la tuberculosis desaparecen rápidamente pero la enfermedad puede volver a aparecer si una persona no toma la medicación durante suficiente tiempo.

Posibles efectos secundarios del tratamiento de la tuberculosis

Los fármacos actuales para la tuberculosis son seguros y efectivos la mayoría de personas los toman sin problemas. Sin embargo, algunas personas pueden tener efectos secundarios. Es importante seguir este tratamiento bajo supervisión médica.

Debe tomar regularmente sus medicinas para la tuberculosis

Es muy importante tomar todo el tratamiento según las indicaciones del médico/personal sanitario. **¡Aunque note mejoría, no debe dejar de tomar el tratamiento!** Un tratamiento mal hecho o interrumpido antes de tiempo puede empeorar la enfermedad, causar la recaída, y dificultar o incluso impedir la curación. En estos casos, se necesitará un nuevo tratamiento mucho más largo, complicado y difícil de tolerar.

La terapia directamente observada

Algunas veces puede ser difícil recordar cuándo y cómo hay que tomar cada dosis de medicina para la tuberculosis. Con la terapia directamente observada, también llamada TDO, es más fácil tomar el tratamiento regularmente. Un conjunto de profesionales de la salud se asegurarán de que usted está tomando la medicina correcta, de forma correcta y sin problemas para su salud.

¿Cómo se diagnostica una tuberculosis?

A partir de una sospecha inicial (antecedente de contacto con un enfermo con capacidad contagiante o bien presencia de síntomas o signos como los expuestos anteriormente), su médico le practicará alguna de las pruebas descritas a continuación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Test de Mantoux o prueba de la tuberculina en la piel

Consiste en la inyección de una pequeña cantidad de líquido bajo la piel con una aguja estéril. Se le pedirá que regrese dos a tres días después, para examinar el sitio de la prueba y darle los resultados. La prueba nos informa de si una persona ya ha estado en contacto con el bacilo (prueba positiva) o todavía no (prueba negativa o bien periodo ventana pues deben transcurrir entre 8-12 semanas desde el último contacto con el enfermo para dar por seguro el negativo).

Si la prueba es negativa significa que la persona *no tiene el bacilo tuberculoso* en su cuerpo. Algunas veces, la prueba no da resultados válidos si las defensas del organismo están debilitadas. En este caso, puede ser necesario practicar una radiografía del tórax.

Si la prueba es positiva, la persona deberá hacerse una radiografía de tórax para descartar la enfermedad. La prueba positiva dura toda la vida, y puede deberse a una infección antigua o una vacuna, por lo tanto no significa de entrada que la persona esté enferma. Pero debe descartarse la enfermedad igualmente mediante otras pruebas (radiografía de tórax).

Si la radiografía de tórax es normal, hay disponible un tratamiento preventivo para evitar desarrollar la enfermedad. El tratamiento preventivo se indica tras valoración médica individualizada para estar seguros de que la persona está sana y de que este tratamiento le será útil.

Si en la radiografía de tórax se observan lesiones pulmonares, el médico proseguirá el estudio mediante el análisis del esputo para confirmar la tuberculosis y determinar el grado de contagiosidad del enfermo. No todas las tuberculosis son igual de contagiosas.

¿La tuberculosis puede prevenirse?

Sí. A cualquier enfermo de tuberculosis contagiosa, su médico le pedirá que nombre a las personas con quienes pasa mucho tiempo. Esta es una parte normal del control de la tuberculosis, y es la mejor manera de asegurarse de que otros no enfermen de tuberculosis. Esas personas incluyen familia, amigos y compañeros de trabajo, y se conocen como contactos. Los contactos deben someterse a estudio, inicialmente con la prueba de la tuberculina, para valorar la necesidad del tratamiento preventivo.

Algunas personas pueden tener un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad una vez infectados, por lo que también se aconseja su estudio y valoración de tratamiento preventivo si presentan una prueba de la tuberculina positiva.

¿Qué precauciones debe tomar un enfermo con tuberculosis contagiosa?

El enfermo con tuberculosis contagiosa debe quedarse en su domicilio, aislado, durante el tiempo que le indique su médico (dos a tres semanas, generalmente). No irá a trabajar ni

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

acudirá a locales públicos. En algunos casos puede ser necesario llevar una máscara respiratoria desechable (cuando esté en contacto con otras personas). El enfermo permanecerá en una habitación individual, soleada (si es posible), con una ventana que permita ventilar varias veces al día con la puerta cerrada. Mientras dure el aislamiento, los niños no deben entrar en esta habitación. Al toser, estornudar o expectorar el paciente se cubrirá la boca y la nariz con un pañuelo desechable. Tanto la mascarilla como los pañuelos se introducirán en una bolsa de plástico que se cerrará antes de tirarla a la basura doméstica. La habitación del enfermo se limpiará a diario con fregona mojada en detergente para evitar remover el polvo. Nunca debe barrerse con escobas o usar aspiradoras.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 3. Abreviaciones

%:	Porcentaje
AAP:	*American Academy of Pediatrics*
AGREE:	*Appraisal of guidelines research and evaluation*
ATS:	*American Thoracic Society*
BTS:	*British Thoracic Society*
CC.AA.:	Comunidades Autónomas
cc:	Centímetro cúbico
CDC:	*Centres for Disease Control and Prevention*
CIE:	Clasificación Internacional de Enfermedades
CINAHL:	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
cm^2:	Centímetro cuadrado
DARE:	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DOTS (estrategia):	Terapia directamente observada de corta duración *(Directly Observed Therapy, Short-course)*
E:	Etambutol
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EMB:	Etambutol
ERS:	*European Respiratory Society*
g/d:	Gramos al día
GPC:	Guía de Práctica Clínica
h:	Hora
H:	Isoniacida
HEPA:	Filtro de alta eficencia *(high efficiency particulate air)*
HR:	*Hazard Ratio*
IC:	Intervalo de confianza
IDR:	*Incidence density ratio*
IME:	Índice Médico Español
INH:	Isoniacida
kg/m^2:	Kilogramos por metro cuadrado de superficie corporal
µg:	Microgramos
mg/dl:	Miligramos por decilitro

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

mg:	Miligramos
ml:	Mililitro
Mm:	Milímetros
mmol/L:	Milimol por litro
NICE:	*National Institute for Clinical Excellence*
NNT:	Número necesario a tratar
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Razón de ventajas *(Odds ratio)*
PAS:	Ácido paraaminosalicílico
PZA:	Pirazinamida
RAR:	Reducción absoluta del riesgo
R:	Rifampicina
RIF:	Rifampicina
RR:	Riesgo relativo
RRR:	Reducción relativa del riesgo
RS:	Revisión sistemática
SEIP:	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SIGN:	*Scottish Intercollegate Guidelines Network*
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TARGA:	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDO:	Terapia directamente observada
UICTER-IUATLD:	Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias – *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*
UITB:	Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona
UNICEF:	*United Nations International Children's Emergency Fund*
VIH:	Virus de la immunodeficiencia humana
WHA:	Asamblea Mundial de la Salud *(World Helath Assembly)*
Z:	Pirazinamida

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 4. Glosario

Abandono del tratamiento: Paciente que ha interrumpido el tratamiento durante dos o más meses, sin que se deba a una decisión facultativa; o bien, paciente perdido en el seguimiento antes de que haya finalizado su tratamiento, excepto en el caso de que se trate de un traslado.

Adherencia: (o cumplimiento): El paciente sigue correctamente la pauta terapéutica pactada con su médico.

Análisis por intención de tratar (análisis ITT): Análisis de los resultados de un estudio clínico en el que los datos se analizan para todos los participantes en el estudio como si hubieran permanecido en el grupo al que fueron asignados al azar, independientemente de si permanecieron en el estudio hasta el final, pasaron a otro tratamiento o recibieron una alternativa a la intervención inicial.

Aspirado gástrico: Algunos pacientes (especialmente niños) con sospecha de tuberculosis no son capaces de producir esputo con la tos. Como alternativa se realiza un aspirado del jugo gástrico introduciendo una solución salina en el estómago a través de una sonda y el contenido se examina para la detección de micobacterias.

Bacilos ácido-alcohol resistentes: Bacterias que, tras haber sido teñidas con un colorante, retienen su color en ácido alcohol.

Baciloscopia de esputo positiva: Visualización de los bacilos ácido-alcohol resistentes en una muestra de esputo espontánea o inducida.

Brote de tuberculosis: En el protocolo actual de vigilancia del Ministerio de Sanidad y Política Social se define como brote la aparición de uno o más casos de tuberculosis a partir del primer caso detectado (Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España, 2007).

Buena práctica clínica (√)**:** Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía, en ausencia de pruebas clínicas sólidas.

Búsqueda activa del caso: Es aquella que se realiza a propósito, en grupos de riesgo, para detectar los casos de infección o enfermedad tuberculosa a través de la radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina. No se espera a que los pacientes consulten.

Búsqueda pasiva de casos: Detección de enfermos de tuberculosis en los pacientes sintomáticos respiratorios, con clínica persistente de 2-3 semanas, que acuden espontáneamente a la consulta médica.

Caso bacilífero: Cuando la microscopía directa de una muestra de esputo espontáneo o inducido permite visualizar los bacilos ácido-alcohol resistentes.

Caso confirmado bacteriológicamente: Aquel que cumple uno de los siguientes criterios diagnósticos bacteriológicos de laboratorio:

– Aislamiento de un microorganismo del grupo *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) en el cultivo de una muestra clínica apropiada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

– Demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes por microscopia en muestra clínica adecuada en caso de no haberse podido obtener cultivo y además se detecta ácido nucleico de un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* en una muestra clínica

Caso de tuberculosis: Cualquier persona que cumpla uno de los dos requisitos siguientes:

1) presencia de signos, síntomas y/o hallazgos radiológicos consistentes con TB activa de cualquier localización y prescripción de un curso completo de tratamiento antituberculoso.

2) Diagnóstico post-mortem con hallazgos patológicos consistentes con tuberculosis activa que hubieran indicado la necesidad de un tratamiento antituberculoso si se hubiera diagnosticado antes del fallecimiento.

Caso índice: primer caso de tuberculosis detectado, a partir del cuál se han originado otros.

Caso no confirmado bacteriológicamente: Aquel que, sin tener criterios diagnósticos de laboratorio, cumpla los criterios de definición clínica de caso (ver **Caso de Tuberculosis**).

Caso nuevo: Paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso, o bien que lo ha recibido durante un periodo de tiempo inferior a un mes.

Caso tratado previamente (o Retratamiento): Paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso (excluyendo quimioprofilaxis) al menos durante un mes. Estos casos incluirían las recidivas, los tratamientos tras abandono, los fallos terapéuticos y otros casos como los crónicos. Ningún caso tratado previamente será declarado de nuevo si no han pasado al menos 12 meses desde la última vez que recibió tratamiento antituberculoso.

Complejo *Mycobacterium tuberculosis*: Las especies de micobacterias: *M. tuberculosis*, *M. bovis, M. africanum, M. microti, M. canetti, M. caprae* y *M. pinnipedii* que puede causar la tuberculosis en los seres humanos.

Contacto: Persona que ha pasado cierto tiempo con otra persona con tuberculosis infecciosa.

Control de la tuberculosis (estrategias): Aquellas que pretenden reducir la incidencia de nuevas infecciones por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* a través de la identificación de las fuentes de infección tan rápido como sea posible y la aplicación de un tratamiento curativo para que éstas dejen de ser infecciosas.

Conversión de la prueba de la tuberculina: Se considera que se ha producido una conversión en la prueba de la tuberculina si en dos años el diámetro de induración pasa de un tamaño < 5 mm a otro > 5 mm con una diferencia entre ambas mediciones de 6 a 10 mm. Se ha establecido este margen para prevenir posibles errores de lectura de la prueba de la tuberculina. El diagnóstico de conversor es muy importante ya que traduce un riesgo elevado de enfermar al haber transcurrido como máximo dos años desde la infección. Esta persona por tanto será un candidato al tratamiento de infección latente independientemente de su edad.

Cultivo: El proceso de crecimiento de las bacterias tuberculosas procedentes del esputo o de otras muestras para la identificación y el diagnóstico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cultivo en medio líquido: Cultivos que crecen utilizando un medio líquido y que permiten un tiempo de detección más rápida que con los métodos tradicionales o sólidos.

Cumplimiento: Grado en que un paciente cumple con un régimen de tratamiento recomendado. **(ver Adherencia)**

Curación: Paciente que ha completado el tratamiento y además: a) si el diagnóstico se confirmó mediante cultivo, presenta cultivo negativo en una muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa; b) si el diagnóstico sólo se basó en baciloscopia, presenta baciloscopia negativa en una muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa.

Eliminación y erradicación: Se considera que un país inicia la fase de eliminación cuando la incidencia real es menor de 20 casos anuales por 100.000 habitantes. Se considerara la tuberculosis virtualmente eliminada cuando haya un bacilífero por millón de habitantes. La erradicación implicaría que no hubiera un solo infectado en todo el mundo.

Eliminación de la tuberculosis (estrategias): Aquellas que pretenden reducir la prevalencia de tuberculosis latente como el tratamiento a personas de alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Ensayo clínico controlado y aleatorio (ECA): Estudio comparativo en el que los participantes son asignados al azar a grupos de intervención y control, con un seguimiento para examinar las diferencias en los resultados entre los grupos.

Especificidad (de una prueba): Proporción de individuos clasificados como negativos por la prueba de referencia, que estén correctamente identificados por la prueba a estudio.

Estudio caso-control: Estudio observacional comparativo en el que el investigador selecciona a las personas que han experimentado un evento, por ejemplo el desarrollo de una enfermedad (casos) y otros que no la tienen (controles) y a continuación, recopila datos para determinar la exposición en ambos grupos a una posible causa anterior.

Estudio de cohortes: Estudio de seguimiento retrospectivo o prospectivo. El grupo de personas objeto de seguimiento se define sobre la base de la presencia o ausencia de exposición a un presunto factor de riesgo o de la intervención. Un estudio de cohortes puede ser comparado, en cuyo caso dos o más grupos se seleccionan sobre la base de las diferencias en su exposición al agente de interés.

Estrategia DOTS: DOTS es la estrategia internacionalmente recomendada para la curación de la tuberculosis basada en cinco principios: soporte gubernamental a las actividades de control de la tuberculosis, detección de enfermos (búsqueda pasiva) mediante baciloscopia entre los pacientes que consultan por síntomas sospechosos de enfermedad tuberculosa, uso de fármacos estandarizado (pauta corta) en, como mínimo, todos los pacientes con baciloscopia positiva, suministro regular y sin interrupciones de la medicación antituberculosa esencial, y registro estandarizado de las notificaciones y los resultados de tratamiento de cada caso.

Estudio convencional de contactos: a partir de un caso índice se practican las pruebas pertinentes para: *a)* diagnosticar otros enfermos (casos secundarios) o infectados; *b)* tratar precozmente a los enfermos y a los infectados que lo precisen, y *c)* reconstruir la cadena de transmisión para identificar, siempre que se pueda, al caso índice auténtico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Estudio de contactos ascendente (búsqueda de la fuente de infección): Búsqueda del caso índice con capacidad contagiante a partir de un enfermo (generalmente un niño o un adolescente), realizada mediante anamnesis, exploración física, radiología torácica y baciloscopia (si procede).

Estudio descriptivo: Estudios observacionales diseñados para cuantificar la prestación de servicios actual o bajo ciertas condiciones clínicas. Estos estudios no están diseñados para probar hipótesis acerca de los datos.

Fracaso terapéutico: Paciente que cinco meses después de iniciado el tratamiento, y habiéndolo realizado correctamente, no ha alcanzado la conversión bacteriológica, o que, habiéndola realizado, presenta una reversión de ésta, y al que es preciso cambiar el tratamiento de primera línea por tratamiento de segunda línea. Se considera que no se ha alcanzado la conversión bacteriológica cuando persisten los cultivos positivos sin reducción significativa del número de colonias; y que se ha producido una reversión de la conversión cuando reaparecen dos cultivos positivos consecutivos, con número creciente de colonias, después de haber tenido dos cultivos negativos consecutivos.

Grado de recomendación: A toda recomendación se le asigna un gradiente de confianza (fuerte o débil) según el cual se espera obtener más beneficios que perjuicios tras su aplicación. Se basa en la calidad de la evidencia de las pruebas en que se basa la recomendación, en el balance entre beneficios y riesgos, los valores y preferencias y los costes.

Grupo de desarrollo de la GPC: Conjunto de profesionales multidisciplinario que acuerda las preguntas clínicas de la GPC, lee críticamente la evidencia y desarrolla las recomendaciones.

Grupo de alto riesgo: Se considera aquel segmento de población con un riesgo incrementado de contraer la tuberculosis (arbitrariamente, con una tasa de notificación de enfermedad superior a 100 casos por 100.000 habitantes).

Habitación con presión negativa: Se ha utilizado para el aislamiento de ciertos pacientes con tuberculosis respiratoria. El nivel de presión debe ser de 10 Pa por debajo de la presión ambiente.

Histología: Examen microscópico de células y muestras clínicas.

Infección latente: Infección subclínica causada por el bacilo tuberculoso sin signos o síntomas clínicos, bacteriológicos o radiológicos de enfermedad.

Infectado: Individuo con una prueba de la tuberculina positiva, lo que significa que ha desarrollado una reacción inmunológica contra *Mycobacterium tuberculosis,* una vez descartada la tuberculosis activa.

Intervalo de confianza (IC): Rango de valores, calculados a partir de una muestra de la población, que contiene el valor real de la población con una precisión o "confianza" predeterminada (convencionalmente 95%). La confianza del 95% significa que si el estudio y el método utilizado para calcular el intervalo de tiempo, se repite muchas veces, el 95% de los intervalos calculados van a contener el verdadero valor para el conjunto de la población.

Limitaciones metodológicas: Características de diseño o presentación de un estudio clínico que se sabe que están asociadas con riesgo de sesgo o falta de validez.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Metanálisis: Técnica estadística para combinar los resultados de una serie de estudios que abordan la misma cuestión y que muestran los resultados de interés. El objetivo es obtener una información más precisa y clara de un conjunto de datos independientes.

Micobacterias no tuberculosas: Micobacterias distintas de las del complejo *M. tuberculosis*, que se reproducen en el medio ambiente.

Nivel de evidencia: Se trata del gradiente de confianza (alta, moderada, baja o muy baja) que el resultado de un estudio o conjunto de estudios representa el valor "real" de la/s intervención/nes evaluadas para una pregunta en investigación.

Número necesario a tratar (NNT): Número de pacientes que deben ser tratados para evitar un acontecimiento único de los resultados de interés.

***Odds ratio* (OR):** Medida de la efectividad del tratamiento. Expresa la probabilidad de un evento en el grupo de tratamiento, en comparación o en relación con la probabilidad de un evento en el grupo control.

País de alta incidencia de enfermedad tuberculosa: Cualquier país con una incidencia igual o superior a 40 casos por 100.000 habitantes por año.

País de baja incidencia de enfermedad tuberculosa: se define como país de baja incidencia de tuberculosis aquel que presenta tasas de notificación inferiores a 10 enfermos de TB por 100.000 habitantes. En Europa, con el propósito de incluir el máximo número de países, se considera < 20 enfermos por 100.000 habitantes.

Pauta corta de tratamiento: Regímenes de tratamiento para la tuberculosis activa de seis meses de duración.

Primoinfección tuberculosa: Es el conjunto de manifestaciones anatomopatológicas, biológicas, humorales, clínicas y radiológicas que ocurren en un organismo en el momento de infectarse por primera vez. Las manifestaciones anatomopatológicas y los cambios biológicos están siempre presentes, no así las manifestaciones clínico-radiológicas y humorales.

Prueba de referencia (patrón oro o *gold standard*): Una prueba considerada como principal o de referencia con la que otras intervenciones o pruebas se van a comparar.

Prueba del gamma-interferón: Examen de sangre para diagnosticar la tuberculosis latente (que puede ser utilizado como una alternativa o adicionalmente a la prueba de la tuberculina), basado en la detección de la respuesta de los glóbulos blancos a los antígenos tuberculosos.

Prueba cutánea de la tuberculina (TST): prueba estándar para el diagnostico de la infección tuberculosa en la que se utiliza un extracto obtenido del filtrado del cultivo de bacilos tuberculosos, esterilizado y concentrado. Actualmente el tipo de antígeno que se utiliza en la tuberculina es el PPD (*purified protein derivative*). En España se emplea la variante RT-23, conTween 80 como antiabsorbente. La reacción inmunitaria se evalúa después de 48 a 72 horas en función del tamaño de induración en el sitio de la inyección. Los resultados se expresan en milímetros.

Técnica de Mantoux: La técnica más común para realizar la PT es la intradermorreacción, conocida como técnica de Mantoux. Se practica mediante la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de 0,1 ml de PPD, a la dosis de 2UT. Se procede a la lectura de la reacción a las 48-72 horas aunque puede ser válida en los primeros 7 días.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Quimioprofilaxis: Tratamiento de la infección latente de tuberculosis. Administración del fármaco o los fármacos antituberculosos para impedir la adquisición (quimioprofilaxis primaria o la terapia preventiva) o la progresión de la infección tuberculosa (quimioprofilaxis secundaria).

Quimioterapia: Regímenes con múltiples fármacos usados en el tratamiento antimicrobiano de la tuberculosis activa.

Reactivación: aumento de actividad de un foco de infección latente presente en el organismo que deja de estar controlado por el sistema inmune. Puede ocurrir en todas las edades, seguir a la primoinfección o manifestarse muchos años más tarde.

Recaída o Recurrencia: Segundo episodio de una enfermedad, en este caso la tuberculosis, que ocurre después de haberse considerado curado del primero.

Recidiva: Nuevo desarrollo de la enfermedad tras una mejoría clínica, debido a una insuficiente cura bacteriológica del episodio. En tuberculosis, por ejemplo, las técnicas moleculares permiten observar que la recidiva o recrudescencia es causada por la misma cepa del bacilo (reactivación endógena).

Reinfección: Segunda infección por *Mycobacerium tuberculosis.* El huésped previamente infectado adquiere cierta resistencia a una nueva infección. Esta resistencia se mantiene por las exposiciones repetidas al bacilo en el curso de su vida. Sin embargo si el nivel de contagio es alto (inóculo grande), si existen factores capaces de alterar la inmunidad del huésped o si disminuye la resistencia a la infección por falta de reiteración del estímulo antigénico, se hace posible la reinfección exógena por una cepa distinta a la de la primoinfección.

Reservorio: El reservorio fundamental es el ser humano infectado que puede desarrollar la enfermedad y eliminar bacilos con todas las maniobras respiratorias, especialmente al toser o estornudar, convirtiéndose así en fuente de infección. En áreas donde la tuberculosis bovina es común, el ganado vacuno también puede ser reservorio.

Revisión Cochrane: Revisión sistemática de la evidencia de los estudios relacionados con un problema de salud o una intervención en la asistencia sanitaria, producida por la Colaboración Cochrane.

Revisión sistemática: La investigación que resume las pruebas sobre una pregunta, claramente formulada, utilizando unos métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar los estudios pertinentes y para extraer, recopilar e informar sobre sus conclusiones. Se puede o no utilizar métodos estadísticos de metaanálisis.

Riesgo relativo (RR): Medida de la efectividad del tratamiento. Muestra cuánto más o menos probable sucede un evento en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control.

Sensibilidad (de una prueba): Proporción de personas clasificadas como positivas por la prueba de referencia, que estén correctamente identificadas por la prueba a estudio.

Series de casos: Conjunto de información sobre un número de casos de una enfermedad determinada, por lo general abarca el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. No hay comparación (control) del grupo de pacientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Sistemas automatizados de cultivo en líquido: Sistemas automatizados que permiten un seguimiento continuo de los cultivos que crecen utilizando un medio líquido. Permiten una detección más rápida que los métodos tradicionales.

Terapia directamente observada (DOTS): Observación directa de la ingestión de los medicamentos. Generalmente, personal sanitario entrenado suministra la medicación al paciente y estimula su adherencia al tratamiento. También puede llevarla a cabo alguien del entorno familiar o un amigo cercano. Opción muy recomendada por la OMS.

Test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT): Prueba para detectar fragmentos de ácido nucleico que permite un rápido y específico diagnóstico de *M. tuberculosis* de una amplia variedad de muestras clínicas.

Test molecular: Proceso utilizado para detectar la presencia de una secuencia genética particular en las células de interés. En el caso particular de la tuberculosis, las secuencias genéticas pueden confirmar la micobacteria o la presencia de determinadas mutaciones de resistencia a las drogas.

Tratamiento completado correctamente: el paciente ha tomado como mínimo el 80% de las dosis prescritas o bien ha tomado su medicación en un máximo de 9 meses en una pauta de 6 meses. Si no se dispone de un último cultivo negativo, el paciente que ha terminado de tomar la medicación sin más incidencias se clasifica en esta categoría.

Tratamiento estándar (pauta corta): Régimen terapéutico aplicado a los enfermos de tuberculosis que cura a más del 95% de los pacientes y ocasiona menos del 5% de intolerancias graves que obliguen a su modificación. Su duración, actualmente, es de mínimo 6 meses y combina cuatro fármacos de primera línea.

Tratamiento exitoso: Incluye tanto los pacientes curados (con confirmación bacteriológica) como los que han completado correctamente la pauta terapéutica.

Tratamiento de la infección latente de tuberculosis: Administración del fármaco o los fármacos antituberculosos para impedir la progresión de la infección tuberculosa (quimioprofilaxis secundaria).

Tuberculosis: Enfermedad debida a la infección por bacterias del complejo *M. tuberculosis*.

Tuberculosis Diseminada (o Miliar): Tuberculosis que afecta a más de dos órganos o sistemas. Asimismo será considerado como tuberculosis diseminada el aislamiento de *M. tuberculosis complex* en sangre.

Tuberculosis extrapulmonar (no respiratoria): afecta cualquier otra localización excepto las descritas en "tuberculosis pulmonar". Las tuberculosis localizadas en pleura y la intratorácica linfática si no involucran el parénquima pulmonar, también se clasifican como extrapulmonares.

Tuberculosis postprimaria o por reactivación: Tuberculosis de causa endógena, secundaria a la reactivación de un foco de infección latente presente en el organismo. Puede ocurrir en todas las edades, seguir a la primoinfección o manifestarse muchos años más tarde.

Tuberculosis primaria: Manifestaciones clínicas y radiológicas de la primoinfección tuberculosa. La evolución es benigna generalmente, pudiendo curar espontáneamente en un 20%.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

Tuberculosis pulmonar: tuberculosis que afecta el parénquima pulmonar y el árbol traqueobronquial. Se incluye en este grupo la tuberculosis laríngea, tanto por su importancia epidemiológica como para agrupar las tuberculosis respiratorias. En caso de afectación múltiple, la localización pulmonar será considerada siempre como fundamental y el resto como adicionales.

Tuberculosis multiresistente: Resistencia simultánea al menos a isoniacida y rifampicina, dos de los fármacos de primera elección.

Vacuna del bacilo de Calmette-Guerin (BCG): Vacuna para la tuberculosis tomada de los científicos franceses Calmette y Guerin fabricada con *Mycobacterium bovis*.

Valor predictivo negativo: Proporción de individuos con un resultado negativo que no tienen la enfermedad.

Valor predictivo positivo: Proporción de individuos con un resultado positivo de la prueba que en realidad tienen la enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 5. Declaración de interés

La declaración de los intereses de los autores y los revisores ha sido llevada a cabo mediante un formulario predefinido incluido en el manual metodológico del SNS.

Autores:

Fernando Alcaide Fernández de Vega, Pablo Alonso Coello, María Nieves Altet Gómez, Maria Àngels Cotura Vidal, María Luz Gálvez Deltoro, Pere Godoy García, Manuel Casal Román, Miquel del Val Viñolas, Anna Maria Ferrer Traid, María Paloma Geijo Martínez, Teresa María Hernández Sampelayo, María José Mellado Peña, David Moreno Pérez, Juan Francisco Navarro Gracia, Arturo Noguerado Asensio, David Rigau Comas, Joan Roca Martínez, Juan Ruiz Manzano, Miguel Santín Cerezales, Ivan Solà Arnau, Rafael Vidal Pla, han declarado ausencia de conflictos de interés.

Revisores y colaboradores expertos

José Antonio Domínguez Benítez, José Antonio Caminero Luna, Joan A Caylà Buqueras, Laura Clotet Romero, José María García García, José María Pina Gutiérrez, Isabel Martínez Pino, José María Miró Meda, Juan Pablo Millet Vilanova, Daniel Moll Casamitjana, Teresa Rodrigo Sanz, Sera Tort Donada, Antonio Vallano Ferraz, han declarado ausencia de conflictos de interés.

Rafael Blanquer Olivas ha recibido subvenciones de diversas empresas farmacéuticas para la participación en el congreso nacional de la SEPAR.

Los autores y revisores externos que han participado en la elaboración de las recomendaciones finales contenidas en la presente guía no han sido en modo alguno influenciados por los puntos de vista o intereses de la/s entidad/des financiadora/s, en este caso por el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo) y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 6. Principales documentos y recursos de utilidad

Para la elaboración de la GPC sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis se han tenido en cuenta algunas GPC de calidad o documentos de consenso sobre este tema como fuentes secundarias de bibliografía. En el caso de las guías, se consideraron de referencia aquellas que mostraron una calidad suficiente según los criterios de la directriz AGREE, esto es, que pudieran considerarse recomendadas para su uso en la práctica clínica. Se consideraron aquellos documentos de consenso que por similitud con el entorno pudieran ser más aplicables.

Algunos de estos documentos han servido de inspiración y ejemplo para algunas secciones por su rigor y claridad. A continuación se proporciona un listado y el enlace al texto completo de los principales documentos que por su calidad o ser de reciente publicación pueden ser una importante fuente de consulta para las personas usuarias de la presente GPC.

Guías de práctica clínica sobre tuberculosis

Título (año): Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis (2008).
Autor(es): Ruiz-ManzanoJ, Blanquer R, *et al.*
Referencia: Arch Bronconeumol. 2008;44(10): 551-66.

Título (año): Tuberculosis Care with TB-HIV Co-management. Integrated Management of adolescent and aldult illness (IMAI) (2007).
Autor(es): OMS.
Enlace web: http://www.who.int/hiv/capacity/TBHIV/en/index.html

Título (año): Canadian tuberculosis standards (2007).
Autor(es): Tuberculosis Prevention and Control, Public Health Agency of Canada, and the Canadian Lung Association/Canadian Thoracic Society.
Enlace web: http://www.phac-aspc.gc.ca

Título (año): Documento de consenso sobre tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños (2007).
Autor(es): Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica.
Referencia: An Esp Pediatr 2007; 66: 597-602.

Título (año): Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (2006).
Autor(es): OMS.
Enlace web: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Título (año): Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) sobre el tratamiento de la tuberculosis (2006).
Autor(es): Domínguez-Castellano A, *et al.*
Referencia: Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25(8):519-34.

Título (año): Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (2006).
Autor(es): OMS.
Enlace web: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf

Título (año): Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (2006).
Autor(es): NICE, Royal College of Physicians.
Enlace web: http://www.rcplondon.ac.uk.

Título (año): International Standards for Tuberculosis Care (2006).
Autor(es): Tuberculosis Coalition for Technical Assistance.
Enlace web: http://www.stoptb.org

Título (año): Controlling Tuberculosis in the United States (2005).
Autor(es): ATS, CDC.
Referencia: Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1169–1227,

Título (año): Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis (1999).
Autor(es): Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la UITB.
Referencia: Med Clin (Barc) 2000; 115: 749-757.

Título (año): Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos (1999).
Autor(es): Grupo de Estudio de Contactos de la UITB.
Referencia: Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-6.

Título (año): Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España (1999).
Autor(es): Grupo de Estudio de la UITB.
Referencia: Med Clin (Barc) 1999; 113: 710-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 7. Propuesta de indicadores de evaluación

La OMS auspicia y lidera la alianza ALTO a la tuberculosis, integrada por numerosas organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, con el objetivo de reducir la carga de la tuberculosis en el mundo y en consonancia con los objetivos del milenio de las Naciones Unidas.

Para evaluar el cumplimiento de estos objetivos se proponen dos indicadores principales referidos a la detección y a la curación de la tuberculosis (**tabla 1**)[319]. Las definiciones internacionalmente aceptadas sobre el control de la tuberculosis, útiles en la formulación de los indicadores, pueden encontrarse en un documento elaborado conjuntamente por la OMS, la UICTER-IUATLD y la Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV)[80].

Adicionalmente, para evaluar la implantación de los objetivos de la estrategia ALTO a la tuberculosis en los programas nacionales se proponen un grupo de indicadores preferentes[320]:

Tasa de incidencia de tuberculosis (total y con baciloscopia positiva).
Casos de meningitis tuberculosa en niños de 0 a 4 años.
Prevalencia de infección en población escolar de 6 a 7 años.
Adherencia al tratamiento (total y con baciloscopia positiva).
Retraso del diagnóstico en personas con baciloscopia positiva.
Porcentaje de pacientes de alto riesgo en programa de TDO.
Tasa de adherencia al programa TDO.
Porcentaje de casos con estudio de contactos realizado.

Estos indicadores deberían ser sujetos a evaluación anual orientada a obtener una mejoría continuada[321].

Tabla 1. Indicadores y objetivos referidos a tuberculosis según los Objetivos del Milenio de las Naciones Unidas

Indicador	Definición	Objetivo
Prevalencia y mortalidad por tuberculosis	Número de baciloscopias positivas (por 100.000 habitantes).	En el año 2010, reducción del 50% respecto al año 2000.
	Numero de muertes por tuberculosis (por 100.000 habitamtes y año).	En el año 2010, reducción del 50% respecto al año 2000.
Proporción de casos de tuberculosis detectados y curados con el programa TDO	Proporción respecto al total de casos de tuberculosis con baciloscopia positiva detectados con el programa TDO (en un año).	Detección del 70% de los casos[1].
	Proporción respecto al total de casos de tuberculosis con baciloscopia positiva tratados con éxito con el programa TDO.	Curación del 85%[1].

1. Estos objetivos fueron referidos al año 2005.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 8. Tabla de interacciones con los principales fármacos antituberculosos

		H	Z	R	E
AUMENTO DE LA BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA					
	Ácido paraaminosalicílico	X			
	Propanolol	X			
	Probenecid			X	
DISMINUCIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA					
	Ácido paraaminosalicílico			X	
	Isoniacida			X	
	Disminución absorción				
	Antiácidos			X	
	Clofazimina			X	
	Incremento del metabolismo				
	Prednisolona	X			
	Ketoconazol			X	
AUMENTO DEL EFECTO EN:					
	Quinolonas				X
	Fentolamina				X
	Rifampicina / rifabutina				X
	Por inhibición del metabolismo				
	Alfentanilo	X			
	Anticoagulantes	X			
	Benzodiacepinas	X			
	Carbamacepina	X			
	Etosuximida	X			
	Fenitoína	X			
	Primidona	X			
	Teofilina	X			
DISMINUCIÓN DEL EFECTO EN:					
	Ketoconazol	X			
	Fármacos hipouricemiantes		X		
	Efavirenz				
	Nevirapina			X	
	Delavirdina			X	
	Etravirina			X	
	Ritonavir			X	
	Atazanavir			X	
	Indinavir			X	
	Nelfinavir			X	
	Saquinavir			X	
	Maraviroc			X	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

	Raltegravir			X	
	Por incremento del metabolismo				
	Betabloqueantes			X	
	Calcioantagonistas			X	
	Cloramfenicol			X	
	Clofibrato			X	
	Anticoagulantes cumarínicos			X	
	Ciclosporina			X	
	Dapsona			X	
	Diacepam			X	
	Digoxina/digitoxina			X	
	Diisopiramida			X	
	Haloperidol			X	
	Barbitúricos			X	
	Fluconazol, itraconazol			X	
	Lorcainida, tocainida			X	
	Metadona			X	
	Mexiletina			X	
	Nortriptilina/Amitriptilina			X	
	Anticonceptivos orales			X	
	Hipoglucemiantes orales			X	
	Fenitoína			X	
	Prednisolona			X	
	Propafenona			X	
	Quinidina			X	
	Teofilina			X	
	Zidovudina			X	
TOXICIDAD ADITIVA					
	Cicloserina	X			
	Disulfiram	X			
	Enflurane	X			
	Levodopa	X			
	Paracetamol	X			
	Piridoxina	X			
	Rifampicina	X			
	Etionamida	X			
	Fármacos neurotóxicos				X
	Saquinavir + Ritonavir			X	
	Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)			X	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 9. Administración conjunta de rifampicina o rifabutina y antirretrovirales

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RIFAMPICINA			
Inhibidores de la transcriptasa inversas no nucleósidos			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	**Cambio de dosis recomendada de rifampicina**	**Comentarios**
Efavirenz	Ninguno (algunos expertos recomiendan 800 mg por pacientes > 60 kg)	Ningún cambio. (600 mg/día)	Efavirenz AUC ↓ 22%; ningún cambio en concentración de rifampicina. No se debe administrar efavirenz durante el primer trimestre de embarazo.
Nevirapina	Ningún cambio.	Ningún cambio. (600 mg/día)	Nevirapina AUC↓ 37%-58% y Cmin ↓ 68% con administración de 200 mg 2x/día.
Delavirdina	No asociar rifampicina y delavirdina.		Delavirdina AUC ↓ 95%.
Etravirina	No asociar rifampicina y etravirina.		Probable descenso notable de la concentración de etravirina, por posible interacción con rifabutina.
Inhibidores de la proteasa			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	**Cambio de dosis recomendada de rifampicina**	**Comentarios**
Ritonavir	Ningún cambio.	Ningún cambio (600 mg/día).	Utilizar con precaución. Ritonavir AUC↓ 35%; ningún cambio en concentración de rifampicina. Monitorizar la actividad antirretroviral del ritonavir.
fos-Amprenavir	No se debe administrar rifampicina y fos-amprenavir juntos.		
Atazanavir	No se debe administrar rifampicina y atazanavir juntos.		Atazanavir AUC ↓ de más del 95%.
Indinavir	No se debe administrar rifampicina y indinavir juntos.		Indinavir AUC ↓ 89%.
Nelfinavir	No se debe administrar rifampicina y nelfinavir juntos.		Nelfinavir AUC ↓ 82%.
Saquinavir	No se debe administrar rifampicina y saquinavir juntos.		Saquinavir AUC ↓ 84%.
Combinación de inhibidores de proteasa duales			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	**Cambio de dosis recomendada de rifampicina**	**Comentarios.**
Saquinavir/ ritonavir	Saquinavir 400 mg + ritonavir 400 mg 2x al día.	Ningún cambio (600 mg/día).	Utilizar con precaución; la combinación de saquinavir (1.000 mg 2x/día), ritonavir (100 mg 2x/día), y rifampicina se asoció a un alto porcentajes de hepatitis en voluntarios sanos.
Lopinavir/ritonavir (Kaletra™)	Aumenta la dosis de lopinavir / ritonavir (Kaletra ™) – 4 cápsulas (200 mg de lopinavir con 50 mg de ritonavir) 2x/día.	Ningún cambio. (600 mg/día).	Utilizar con precaución; la combinación causó algún grado de hepatitis en todos los voluntarios sanos en un estudio preliminar.

lopinavir/ritonavir (Kaletra™) Dosis altas	Lopinavir/ritonavir (Kaletra ™) – 2 capsulas (200 mg de lopinavir con 50 mg deritonavir) + 300 mg de ritonavir 2x/día.	Ningún cambio (600 mg/día).	Utilizar con precaución; la combinación causó algún grado de hepatitis en todos los voluntarios sanos en un estudio preliminar. No obstante, hay resultados farmacocinéticos y clínicos favorables en niños.
Antagonistas de los receptores CCR5			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral.	Cambio de dosis recomendada de rifampicina.	**Comentarios.**
Maraviroc	Aumentar maraviroc hasta 600 mg 2x/día.	Ningún cambio (600 mg/día).	Maraviroc Cmin ↓ 78%. No existe/se encuentra experiencia clínica de dosis aumentada de maraviroc con rifampicina.
Inhibidores de la integrasa			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral.	Cambio de dosis recomendada de rifampicina.	**Comentarios.**
Raltegravir	Ningún cambio.	Ningún cambio (600 mg/día).	No existe experiencia clínica; concentraciones de raltegravir por 40-61%.

AUC: *Area under curve* (medida de exposición de un fármaco en plama sanguíneo). C_{min}: concentración mínima en plasma sanguíneo

Adaptada de: CDC. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis [online]. 2007. Accesible en: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm. Consultado el 14 de noviembre de 2008.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

RIFABUTINA			
Inhibidores de la transcriptasa inversas no nucleósidos			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	**Cambio de dosis recomendada de rifabutina**	**Comentarios**
Efavirenz	Ningún cambio.	↑ a 400-600 mg (diarios o intermitente).	Rifabutina AUC ↓ 38%. El efecto del efavirenz junto con inhibidores de la proteasa sobre la concentración de rifabutina no ha sido estudiado. No se debe administrar efavirenz durante el primer trimestre del embarazo.
Nevirapina	Ningún cambio.	Ningún cambio (300 mg/día o tres veces a la semana).	Sin cambios significativos en el AUC de la rifabutina o la nevirapina.
Delavirdina	No asociar rifabutina y delavirdina.		Delavirdina AUC ↓ 80%; rifabutna AUC ↑ 100%.
Etravirina	Ningún cambio.	Ningún cambio (300 mg/día o tres veces a la semana).	Sin experiencia clínica; la Cmin de etravirina ↓ 45% pero no se justificaría un cambio en la dosis.
Inhibidores de la proteasa			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	**Cambio de dosis recomendada de rifabutina**	**Comentarios**
fos-Amprenavir	Ningún cambio.	↓ a 150 mg/día o 300 mg tres veces por semana.	No experiencia clínica publicada.
Atazanavir	Ningún cambio.	↓ a 150 mg días alternos o tres veces por semana.	No experiencia clínica publicada. Rifabutina AUC ↑ 250%.
Indinavir	1.000 mg cada 8 horas.	↓ a 150 mg/día o 300 mg tres veces por semana.	Rifabutina AUC ↑ 170%; concentración de Indinavir ↑ 34%.
Nelfinavir	Ningún cambio.	↓ a 150 mg/día o 300 mg tres veces por semana.	Rifabutina AUC ↑ 207%; cambios insignificantes en la concentración de Indinavir.
Combinación de inhibidores de proteasa duales			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	**Cambio de dosis recomendada de rifabutina**	**Comentarios**
Lopinavir/ritonavir (Kaletra™)	Ningún cambio.	↓ a 150 mg días alternos o tres veces por semana.	Rifabutina AUC ↑ 303%; y uno de sus metabolitos AUC ↑ 47.5%.
Ritonavir (cualquier dosis) con saquinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir o darunavir.	Ningún cambio.	↓ a 150 mg días alternos o tres veces por semana.	Rifabutina o uno de sus metabolitos AUC ↑ en diferentes porcentajes, dependiendo de la combinación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y suvigencia no ha sido revisada.

Antagonistas de los receptores CCR5			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	Cambio de dosis recomendada de rifampicina	Comentarios
Maraviroc	Ningún cambio.	Ningún cambio.	Sin experiencia clínica aunque es improbable una interacción clínicamente significativa.
Inhibidores de la integrasa			
	Cambio de dosis recomendada del medicamento antirretroviral	Cambio de dosis recomendada de rifampicina	Comentarios
Raltegravir	Ningún cambio.	Ningún cambio.	Sin experiencia clínica aunque es improbable una interacción clínicamente significativa.

AUC: *Area under curve* (medida de exposición de un fármaco en plama sanguíneo). C_{min}: concentración mínima en plasma sanguíneo
Adaptada de: CDC. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis [online]. 2007. Acesible en: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm. Consultado el 14 de noviembre de 2008.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 10. Medidas de aislamiento respiratorio

Características de las habitaciones de aislamiento RESPIRATORIO

1. Presión negativa respecto a los pasillos, que se logrará por una mayor extracción del aire en relación a la impulsión (al menos 2,5 Pa de presión negativa entre habitación y pasillo).

2. Recambio de aire, seis o más recambios de aire/hora en habitaciones (idealmente 12 en las habitaciones de nueva construcción) y más de 12 recambios de aire/hora en salas de broncoscopias, salas de autopsia y habitaciones de inducción de esputo.

3. La cantidad de aire extraído será ≥ 10% del impulsado. Su buen funcionamiento se garantizará con certificación de ingeniería previa a su puesta en funcionamiento y con detectores electrónicos provistos de alarma mientras esté funcionando.

4. Las rejillas de impulsión y expulsión estarán separadas varios metros entre sí, con la cabecera del enfermo en medio de ambas.

5. La puerta debe permanecer cerrada, no de modo hermético. Se recomiendan los sistemas de cierre automático.

6. El aire se expelerá al exterior o pasará por un filtro de alta eficiencia (HEPA) antes de recircular.

7. Se debe disponer de un mínimo de habitaciones de aislamiento en cada servicio de riesgo: una en la unidad de cuidados intensivos, una en urgencias, dos en plantas de hospitalización, aunque el número final dependerá de la valoración global del riesgo laboral.

8. El número de personas en la habitación deberá ser siempre mínimo y restringidas las visitas. No se autorizará la entrada de niños.

Los sistemas de ventilación no deberían incluir la recirculación, y deberían expulsar el 100% del aire al exterior, lejos de zonas comunes. Los sistemas que recirculan el 100% del aire deben modificarse para permitir un porcentaje (10% al 30%) de aire exterior. Para aumentar la protección, pueden instalarse filtros HEPA o lámparas de radiación ultravioleta germicida (este tipo de lámparas no deben usarse en ambientes con humedad relativa superior al 60% y pueden causar alteraciones en la piel y los ojos). Los filtros HEPA pueden instalarse en los tubos de evacuación del aire contaminado al exterior, en los sistemas de recirculación internos de la habitación, en los tubos de recirculación al sistema de ventilación general (si no hay otra alternativa) o en las tubuladuras del aire espirado de los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar o laríngea sometidos a ventilación asistida. En casos excepcionales puede colocarse un filtro HEPA portátil a la cabecera del enfermo[49].

Reutilización de la habitación

Respecto a le reutilización de una habitación que abandone un enfermo con tuberculosis y capacidad contagiosa se deberá cumplir con un tiempo de espera hasta una nueva ocupación, un tiempo acorde con la capacidad de ventilación. En la siguiente tabla se exponen los minutos que deben transcurrir para la depuración de partículas del 99% y 99,9%, respectivamente, en función del número de recambios de aire por hora[49].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

Minutos para una correcta ventilación (eliminación del 99% y 99,9% de las partículas contaminantes)		
Recambios por hora	Eliminación 99%	Eliminación 99,9%
2	138	207
4	69	104
6	46	69
12	23	35
15	18	28
20	7	14
50	3	6
400	< 1	1

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. RR-17[54][233].

Clasificación de áreas de riesgo en el hospital

ALTO RIESGO

Dos o más conversiones de la prueba de la tuberculina en trabajadores sanitarios en el último año o realización de actividades de alto riesgo de aerosolización, como procedimientos que inducen la tos, broncoscopia, o trabajo en laboratorios de micobacterias y sala de autopsias.

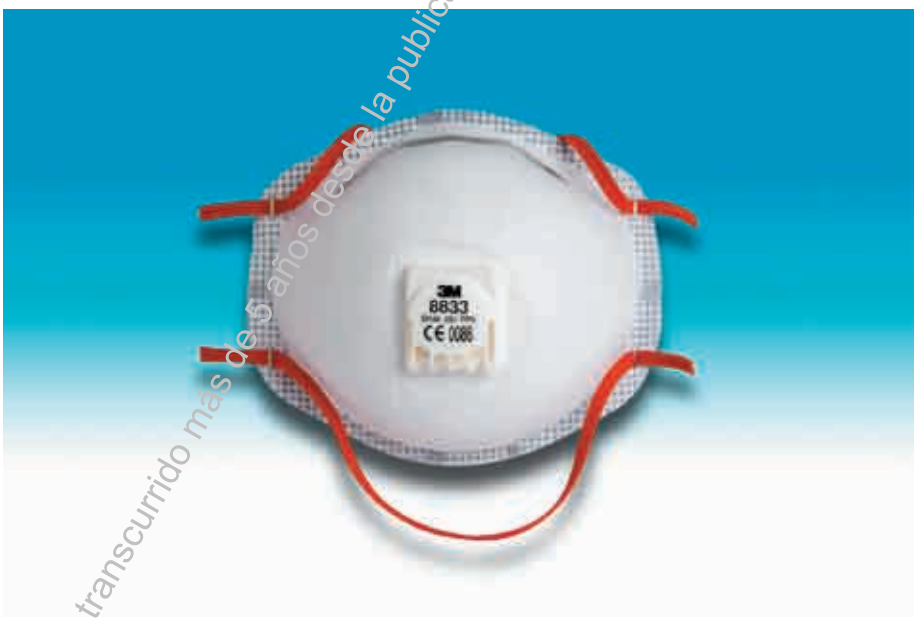
RIESGO MEDIO

Cociente de trabajadores sanitarios por número de personas atendidas con tuberculosis activa cada año inferior a 10; o bien más de 3 ingresos de pacientes con tuberculosis en hospitales de menos de 200 camas o más de 6 ingresos de pacientes con tuberculosis en hospitales de mayor tamaño.

RIESGO MÍNIMO

Contacto mínimo o esporádico con pacientes con tuberculosis.

Máscara FFP3



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 11. Valoración de la prueba de la tuberculina en el cribado poblacional

Puntos de corte para considerar POSITIVA la prueba de la tuberculina en el cribado poblacional en grupos de riesgo
Prueba de la tuberculina > 5 mm de induración
Infección por el VIH.
Contactos estrechos recientes de pacientes con tuberculosis sospechada o confirmada.
Personas con clínica sugestiva de tuberculosis.
Evidencia por imagen de tuberculosis pulmonar previa.
Pacientes con transplante de órgano sólido.
Pacientes inmunodeprimidos (en tratamiento con ≥ 15 mg/d de prednisona durante 1 o más meses).
Niños menores de 5 años.
Prueba de la tuberculina > 10 mm de induración
Inmigrantes llegados durante los últimos 5 años procedentes de países de alta incidencia.
Usuarios de drogas por vía parenteral.
Residentes y trabajadores en las siguientes instituciones cerradas: prisiones, asilos, hospitales, centros sanitarios, centros de acogida para vagabundos.
Personas con un riesgo aumentado de padecer tuberculosis si existe infección, como en el caso de: silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enfermedades hematológicas (leucemias y linfomas), neoplasias de cabeza y cuello, pérdida de peso superior al 10%, gastrectomizados, bypass yeyunoileal.
Niños y adolescentes entre 5 y 15 años de edad con exposición frecuente a adultos con infección por el VIH mal controlado, adictos a drogas ilícitas, sin domicilio, residentes en instituciones de ingreso crónico, presidiarios, inmigrantes de países de alta incidencia o trabajadores de granjas.
Vacunados con BCG.
Prueba de la tuberculina > 15 mm de induración
Población general sin factores de riesgo ni contacto conocido con enfermo con tuberculosis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 12. Efectos adversos y seguimiento del tratamiento de la infección latente.

Fármaco	Efectos secundarios	Monitorización/Tratamiento	Comentarios
Isoniazida	Rash, náuseas, vómitos, fatiga persistente, dolor abdominal, artralgias. Elevación de los enzimas hepáticos (10% al 20% de los tratados), hepatitis (1%), hepatitis fulminante (0,1%). Efectos sobre el sistema nervioso central; neuropatía periférica y parestesias. Aumento de los niveles de fenitoína.	Análisis inicial de la función hepática a todos los pacientes. Análisis mensuales en grupos de riesgo (embarazadas, antecedentes de hepatopatía, etc.). Análisis en los meses 1, 3 y 6 al resto de tratados, según evolución clínica. La hepatotoxicidad es reversible si se suspende isoniacida a tiempo. La isoniacida puede dificultar el control glucémico en los diabéticos. La piridoxina a dosis bajas previene y trata la neurotoxicidad. Dosis altas pueden disminuir la efectividad de la isoniacida.	El riesgo de hepatitis aumenta con la edad y con el consumo de alcohol. Suplementos con vitamina B6 (10 mg/dia) preferentemente en: personas con diabetes, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, cáncer, infección por el VIH, con un consumo importante de alcohol o en mujeres embarazadas.
Rifampicina	Rash, prurito dérmico, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, anorexia. Hepatitis o elevación transaminasas. Aumento (asintomático) de la bilirrubina. Síndrome pseudogripal, de moderada intensidad: sólo en pauta intermitente. Trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica, distrés respiratorio y shock. Mayor toxicidad en administración intermitente.	Análisis con hemograma completo y enzimas hepáticos en las semanas 2, 4 y 8. Los síntomas cutáneos generalmente empiezan durante el primer mes y los gastrointestinales aparecen a lo largo del tratamiento. Ambos requieren tratamiento sintomático. Se aconseja la administración de la medicación con los alimentos. El ascenso asintomático de los enzimas hepáticos es frecuente y se resuelve espontáneamente, raramente evoluciona a hepatitis. Debe suspenderse el tratamiento si aparece púrpura, distrés respiratorio, fallo renal agudo, anemia hemolítica o reacción de hipersensibilidad.	No combinar con los inhibidores de la proteasa. Interacciones con múltiples fármacos. Los pacientes presentan un tono rojo-anaranjado a los fluidos y secreciones corporales (puede colorear de forma permanente, por ejemplo las lentes de contacto).
Pirazinamida	Toxicidad hepática a dosis elevadas. Artralgias, sobre todo con la pauta diaria Hiperuricemia asintomática, raramente gota. Reacciones de hipersensibilidad raras	La hiperuricemia asintomática no requiere tratamiento; en los casos de gota puede requerir la administración de colchicina.	

Adaptada de Frieden T, Espinal M. What is the therapeutic effect and what is the toxicity of autituberculosis drugs? In: Frieden T, World Health Organization, editors. Toman's Tuberculosis.Case detection, treatment, and monitoring - questions and answers. 2ª ed. Geneva: World Health Organization 2004; 2004. p. 110-21 p. 110-21[276].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y la vigencia no ha sido revisada.

Anexo 13. Valoración general del riesgo de hepatotoxicidad por isoniacida

Pregunta	En caso afirmativo...
¿El paciente ha tomado isoniacida con anterioridad y ha experimentado efectos adversos, incluyendo hepatotoxicidad?	No iniciar tratamiento de la infección latente con isoniacida.
¿Toma otros fármacos que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad?	Comprobar la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Valorar la necesidad de la medicación concomitante. Realizar análisis de enzimas hepáticos con periodicidad.
¿Consume alcohol? ¿Qué cantidad?	No impide el tratamiento. Realizar un análisis de la función hepática antes de iniciar el tratamiento.
¿Presenta signos o síntomas de enfermedad hepática aguda o crónica?	Valorar el inicio de tratamiento si resolución patología aguda de base. Administrar tratamiento tras comprobar la función hepática.
¿Ha sido diagnosticado de hepatitis?	No impide el tratamiento. Realizar un análisis de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Realizar análisis de enzimas hepáticos con periodicidad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 14. Pautas ensayadas en infección tuberculosa latente e infección por el VIH

Autor (año de estudio)	País	Regímenes propuestos y comparación	RS (ref)[1]
Pape (1986-1992)	Haití	H 300 mg/d (12 meses) Placebo (12 meses)	(258, 266)
Wadhawan (1988-1992)	Zambia	H 300 mg/día (6 meses) Placebo (6 meses)	(258, 266)
Halsey (1990-1994)	Haití	H 600-800 mg (6 meses) R 450-600 mg + Z 1500-2500 mg (2 meses) *Tratamientos intermitentes (2 veces por semana)*	(258)
Whalen (1993-1997)	Uganda	H 300 mg/día (6 meses) H 300 mg + R 600 mg/día (3 meses) HR + Z 2000 mg/día (3 meses) Placebo (6 meses)	(258, 266)
Jonson (2001)	Uganda	Mismas pautas estudio anterior, efectividad a los tres años	(258)
Mwinga (1992-1996)	Zambia	H 900 mg (6 meses) R 600 mg + Z 3500 mg (3 meses) Placebo (3 meses) *Tratamientos intermitentes (2 veces por semana)*	(258, 266)
Hawken (1992-1996)	Kenia	H 300 mg/día (6 meses) Placebo (6 meses)	(258, 266)
Gordin (1991-1996)	USA	H 300 mg/día (6 meses) Placebo (6 meses)	(258, 266)
Gordin (1991-1997)	USA, Méjico, Brasil, Haití	H 300 mg/día (12 meses) R 600 mg/día + Z 20 mg/kg/día (2 meses)	(258)
Fitzgerald (1998-1999)	Haití	H 300 mg/día (12 meses) Placebo (12 meses)	(258)
Rivero (1994-1998)	España	H 300 mg/d (6 meses) HR (3 meses) R 600 mg/día + Z 1500-2500 mg/dia (2 meses) No tratamiento	(258)
Mohamed (2003-2004)	Sudáfrica	H 800-900 mg/día (12 meses) Placebo (12 meses)	(267)
Zar (2003-2004)		H 8 a 12 mg/kg/día (9 meses) Placebo *Todos recibieron profilaxis con cotrimoxazol*	(274)
Rivero (1994-1998)	España	H 5 mg/kg/día (6 meses) H + R 5 + 10 mg/kg/dia (3 meses) R + Z 10 mg/kg/día + 1.500-2.500 mg/día (2 meses)	(268)

H: Isoniazida; R: Rifampicina; Z: Pirazinamida; RS: Revisión sistemática.

1. Referencias de la revisión sistemática en la que se incluyen los estudios originales o referencia de los estudios aparecidos tras la revisión.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bibliografía

1 Ministerio de Sanidad y Política Social, editor. Plan para la Prevención y el Control de la Tuberculosis en España [internet]. Madrid; 2008 [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.msps.es

2 World Health Organization, editor. Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing [internet]. Switzerland: WHO Press; 2009. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

3 Union Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, editor. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis (traducción al español) [internet]. París: UICTER; 1999. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.theunion.org

4 Altet MN, Alcaide J, Hernández I. Tabaquismo y tuberculosis: ¿otro dúo maldito?. Prev Tab. 2004;6:113-24.

5 World Health Organization, editor. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [internet]. Switzerland: WHO Press; 2009. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/htm_tb_2006_371/en/index.html

6 Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9:1305-13.

7 Altet MN, Alcaide J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el Siglo XXI. An Pediatr (Barc). 2006;64(1):66-73.

8 World Health Organization, editor. Global tuberculosis control 1997 [internet]. Switzerland: WHO Press; 1997. [consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/archive/en/index.html

9 Institut de veille sanitaire, editor. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of Tuberculosis in Europe. Report on Tuberculosis cases notified in 2005 [internet]. France; 2007. [consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.eurotb.org/rapports/2005/full_report.pdf

10 E. Rodríguez, G. Hernández, S. Villarrubia, O. Díaz, O. Tello (Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.) Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. España, 2008. Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III. Boletín epidemiológico semanal. 2009 Vol. 17 nº 11/121-132. ISSN: 1135-6286.

11 Ríos M, Monleón-Getino T. A graphical study of tuberculosisi incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006). Europ J Epidemiol. 2009;24:381-7.

12 Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. Tubercle. 1976;57:275-9.

13 Alcaide J, Altet MN, Salleras L. Vacuna BCG. En: Masson, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2003. Pág. 529-74.

14 Altet MN, de Souza ML, Milá C. Infecciones por Micobacterias. En: Masson, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2003. Pág. 479-515.

15 Miller TL, McNabb SJ, Hilsenrath P, Pasipanodya J, Weis SE. Personal and Societal Health Quality Lost to Tuberculosis. PLoS ONE. 2009;4(4): e5080.

16 Mitchison DA. Basic mechanisms of chemoteraphy. Chest 1979;76:771-81.

17 Ruiz.ManzanoJ, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Dominguez JA, García JM, Vidal R. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008;44(10):551-66.

18 Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recom-

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

mendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. Eur Respir J. 2002;19:765-775.

19 An expanded DOTS Framework for effective tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6:378-88.

20 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2006.

21 Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. Thorax. 2000;55:887-901

22 Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S221-S247.

23 Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. An Pediatr (Barc). 2006;64(1): 59-65.

24 Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I.

25 Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174(5):605-14.

26 Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test Measurements. Thorax. 2002; 57: 804-9.

27 Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Atlanta: CDC [actualizada a 1 Junio de 2009]. Fact Sheets: Tuberculin Skin Testing. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm

28 Pai M, Zwerling A, Menzies D Systematic Review: T-Cell–based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. Ann Intern Med. 2008;149:177-84.

29 Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146(5):340-54.

30 Stephan C, Wolf T, Goetsch U, Bellinger O, Nisius G, Oremek G, et al. Comparing QuantiFERON-Tuberculosis Gold, T-SPOT Tuberculosis and Tuberculin Skin Test in HIV-Infected Individuals from a Low Prevalence Tuberculosis Country. AIDS. 2008;22(18):2471-9.

31 Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Okimoto N, et al. Clinical Utility of the QuantiFERON TB-2G Test for Elderly Patients with Active Tuberculosis. Chest. 2008; 133(5): 1196-202.

32 Raby E, Moyo M, Devendra A, Banda J, De Haas P, Ayles H, et al. The Effects of HIV on the Sensitivity of a Whole Blood IFN-Gamma Release Assay in Zambian Adults with Active Tuberculosis. PLoS ONE. 2008;3(6): e2489.

33 National Tuberculosis Controllers Association; Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis;recommendations from The National Tuberculosis Controllers Assotiation and CDC, and Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005 Dec 16;54(RR-15):1-55.

34 Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. Respiration. 1998;65(2):97-105.

35 Parimon T, Sritters CE, Muangman N, Euathrongchit J, et al. Unexpected Pulmonary Involvement in Extrapulmonary Tuberculosis Patients. Chest. 2008;134(3):589-94.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

36 Wisnivesky JP, Serebrisky D, Moore C, Sacks HS, Iannuzz MC, McGinn T. Validity of Clinical Prediction Rules for Isolating Inpatients with Suspected Tuberculosi. A Systematic Review. J Gen Intern Med. 2005; 20:947-52.

37 Soto A, Solari L, Agapito J, Acuna-Villaorduna C, Lambert ML, Gotuzzo E. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. Braz J Infect Dis. 2008;12(2):128-32.

38 Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A, Agapito J, Perez F, Samalvides F. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(6): 619-24.

39 Wang CS, Chen HC, Chong IW, Hwang JJ, Huang MS. Predictors for identifying the most infectious pulmonary tuberculosis patient. J Formos Med Assoc. 2008;107(1):13-20.

40 Rakoczy KS, Cohen SH, Nguyen HH. Derivation and validation of a clinical prediction score for isolation of inpatients with suspected pulmonary tuberculosis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(10):927-32.

41 den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(8):876-82.

42 Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and Radiographic Correlates of Primary and Reactivation Tuberculosis A Molecular Epidemiology Study. JAMA. 2005;293: 2740-45.

43 Jones BE, Ryu R, Yang Z, Cave MD, Pogoda JM, Otaya M, et al. Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1270-73.

44 Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. ¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente? An Pediatr (Barc). 2007;67(6):585-93.

45 American Academy of Pediatrics. [Summaries of infectious diseases: Tuberculosis]. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: [680-701].

46 Marais BJ, Gie RP, Schaaf S, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood Pulmonary Tuberculosis. Old Wisdom and New Challenges. Am Respir Crit Care Med. 2006;173:1078-90.

47 Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in chidren. Paediatr Respir Rev. 2007;8:107-17.

48 Tuberculosis Coalition for Technical Assistance: International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) [internet]. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: www.who.int/tb/publications/2006/istc/en

49 Long R, Ellis E, editors. Canadian Tuberculosis Standards, 6ª ed [internet]. Tuberculosis Prevention and Control, Public Health Agency of Canada, Canadian Lung Association/Canadian Thoracic Society, 2007. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbstand07-eng.php

50 Schoch OD, Rieder P, Tueller C et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175(1): 80-6.

51 Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1570-4.

52 Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. Clin Infect Dis. 2007;44(11):1415-20.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

53 Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(6):2238-40.

54 Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(5): 723-5.

55 Morse M, Kessler J, Albrecht S, Kim R, Thakur R, Nthobatsang R, et al. Induced sputum improves the diagnosis of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients in Gaborone, Botswana. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(11):1279-85.

56 Saglam L, Akgun M, Aktas E. Usefulness of induced sputum and fibreoptic bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. J Int Med Res. 2005;33(2):260-5.

57 Parry CM, Kamoto O, Harries AD, Wirima JJ, Nyirenda CM, Nyangulu DS, et al. The use of sputum induction for establishing a diagnosis in patients with suspected pulmonary tuberculosis in Malawi. Tuber Lung Dis. 1995;76:72-6.

58 Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest. 1991;99(1):92-7.

59 Chen NH, Liu YC, Tsao TC, Wu TL, Hsieh MJ, Chuang ML, et al. Combined bronchoalveolar lavage and polymerase chain reaction in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in smear-negative patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(4):350-5.

60 Norrman E, Keistinen T, Uddenfeldt M, Rydstrom PO, Lundgren R. Bronchoalveolar lavage is better than gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Scand J Infect Dis. 1988;20(1):77-80.

61 Rizvi N, Rao NA, Hussain M. Yield of gastric lavage and bronchial wash in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4(2):147-51.

62 Tan YK, Lee AS, Khoo KL, Ong SY, Wong SY, Ong YY. Rapid mycobacterial tuberculosis detection in bronchoalveolar lavage samples by polymerase chain reaction in patients with upper lobe infiltrates and bronchiectasis. Ann Acad Med Singapore. 1999;28(2):205-8.

63 Tueller C, Chhajed PN, Buitrago-Tellez C, Frei R, Frey M, Tamm M. Value of smear and PCR in bronchoalveolar lavage fluid in culture positive pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 2005;26(5):767-72.

64 Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD. Use of the flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum-negative pulmonary tuberculosis. Thorax. 1982;37:598-601.

65 Chawla R, Pant K, Jaggi OP, Chandrashekhar S, Thukral SS. Fibreoptic bronchoscopy in smear negative pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1998;1:804-806.

66 Charoenratanakul S, Dejsomritrutai W, Chaiprasert A. Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis. Respir Med. 1995;89(9):621-3.

67 Schoch OD, Rieder P, Tueller C, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175(1): 80-6.

68 Wongthim S, Udompanich V, Limthongkul S, Charoenlap P, Nuchprayoon C. Fiberoptic bronchoscopy in diagnosis of patients with suspected active pulmonary tuberculosis. J Med Assoc Thai. 1989;72:154-9.

69 Berggren-Palme I, Gudetta B, Bruchfeld J, Eriksson M, Giesecke J. Detection of Mycobacterium tuberculosis in gastric aspirate and sputum collected from Ethiopian HIV-positive and HIV-negative children in a mixed in- and outpatient setting. Acta Paediatr. 2004;93(3):311-5.

70 Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11(9):735-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y sugerimos no haberla revisado.

71 Gomez-Pastrana D, Torronteras-Santiago R, Caro-Mateo P, et al. [Effectiveness of smears and cultures in gastric aspirate samples in the diagnosis of tuberculosis]. An Esp Pediatr. 2000;53(5):405-11.

72 Laven GT. Diagnosis of tuberculosis in children using fluorescence microscopic examination of gastric washings. Am Rev Respir Dis. 1977;115(5):743-9.

73 Shata AM, Coulter JB, Parry CM, Ching'ani G, Broadhead RL, Hart CA. Sputum induction for the diagnosis of tuberculosis. Arch Dis Child. 1996;74(6):535-7.

74 Singh M, Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Indian Pediatr. 2000;37(9):947-51.

75 Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Tuber Lung Dis. 1995; 76(4): 295-9.

76 Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet. 2005;365:130-4.

77 Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2006; 6:570-81.

78 Van Deun A, Chuquiyauri R, Torrea G, Agapito J, Verdonck K, Gotuzzo E. Yield of fluorescence microscopy versus culture for tuberculosis at a middle-income country referral hospital. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102(6):564-9.

79 Steingart KR , Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2006;6(10):664-74.

80 WHO, IUATLD, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(3):213-5.

81 Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(5):485-95.

82 Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, Drobniewski F, Lalvani A. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess. 2007;11(3):1-196.

83 Domínguez J, Blanco S, Lacoma A, García-Sierra N, Prat C, Ausina V. Utilidad de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;Suppl 9:33-41.

84 Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. PLoS ONE. 2008;3(2):e1536.

85 Sarmiento OL, Weigle KA, Alexander J, Weber DJ, Miller WC. Assessment by meta-analysis of PCR for diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol. 2003;41(7): 3233-40.

86 Kalantri S, Pai M, Pascopella L, Riley L, Reingold A. Bacteriophage- based tests for the detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens: a systematic review and metaanalysis. BMC Infect Dis. 2005;5:59.

87 Alcaide F, Galí N, Domínguez J, Berlanga P, Blanco S, Orús P, et al. Usefulness of a new mycobacteriophage-based technique for rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol. 2003;41(7):2867-71.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

88 Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, et al. Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. PLoS Med. 2007;4(6):e202.

89 Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, et al. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest. 2004;125:987-9.

90 Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Respir Med. 2008;102(5):744-54.

91 Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capoccetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(8):777-86.

92 Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. Ann Clin Biochem. 2003; 40: 374-381.

93 Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. J Bras Pneumol. 2008;34(4):217-24.

94 Ena J, Valls V, Pérez de Oteyza C, Enríquez de Salamanca R. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio metaanalítico. Med Clin (Barc). 1990; 95:333-5.

95 Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine Deaminase Activity is a Sensitive Marker for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis in Patients with very Low CD4 Counts. PLoS ONE. 2008;3(7):e2788.

96 Jiang J, Shi HZ, Liang QL Qin SM, Qin XJ. Diagnostic Value of Interferon gamma in Tuberculous Pleurisy. A Metaanalysis. Chest. 2007;131:1133-41.

97 Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2004;23:4:6.

98 Pai M, Flores LF, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2003;3:633-43.

99 Chen X, Yang Q, Zhang M, Graner M, Zhu X, Larmonier N, et al. Diagnosis of active tuberculosis in China using an in-house gamma interferon enzyme-linked immunospot assay. Clin Vaccine Immunol. 2009;16(6):879-84.

100 Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis: a systematic review with meta-analysis. Acta Trop. 2006;99(1):67-74.

101 Daley P, Thomas A, Pai M. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(11):1166-76.

102 Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2006;40(8):705-10.

103 Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, et al. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. Thorax. 2007;62(10):911-8.

104 Shenai S, Rodrigues C, Mehta AP. Evaluation of a new phage amplification technology for rapid diagnosis of tuberculosis. Indian J Med Microbiol. 2002;20(4):194-9.

105 World Health Organization, editor. Anti-tuberculosis drug resistance in the World, Report Nº4. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 2002-2007. Fourth Global Report [internet]. Switzerland: WHO Press; 2009. [Consultado el 19 de Octubre de 2009].
Disponible en: www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

106 National Committee for Clinical Laboratory Standards (US). Susceptibility testing for mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard. NCCLS document M24-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards; Wayne, Pe, 2003.

107 Alcaide F, Santín M Tuberculosis multiresistente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26(Supl 13):54-60.

108 World Health Organization, editor. Guidelines for drug susceptibility testing for second-line anti-tuberculosis drugs for DOTS-plus [internet]. Switzerland: WHO Press; 2001. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_TB_2001.288.pdf

109 Galí N, Domínguez J, Blanco S, Prat C, Quesada MD, Matas L, Ausina V. Utility of an in-house mycobacteriophage-based assay for rapid detection of rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. J Clin Microbiol. 2003;41(6):2647-9.

110 Galí N, Domínguez J, Blanco S, Prat C, Alcaide F, Coll P, et al. Use of a mycobacteriophage-based assay for rapid assessment of susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis isolates to isoniazid and influence of resistance level on assay performance. J Clin Microbiol. 2006;44(1): 201-5.

111 Hardman JG, Limbrid LE, Goodman A. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10ª Edición. McGraw-Hill, 2001.

112 Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, The Pharmaceutical Press (UK). Martindale: The Complete Drug Referente. 44ª Edición. Londres; 2005.

113 Thomson PDR (US). Physicians' Desk Referente. 59ª Edición. Montvale;2005.

114 World Health Organization, editor. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed [internet]. Switzerland: WHO Press; 2003. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf

115 World Health Organization, editor. Etambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children [internet]. Switzerland: WHO Press; 2006. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf

116 Méndez-Echevarría A, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Pascual SI, Velásquez R, del Castillo F. Visual evoked responses in children with tuberculosis treated with ethambutol. Pediatr Infect Dis. J 2007;26:92-3.

117 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:603-62.

118 Medical Research Council. Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitations. Tubercle. 1962;43:201.

119 Bobrowitz ID, Robins DE. Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1966;96:428-38.

120 East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet. 1973;1:1331-39.

121 Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. Lancet. 1976;2:1102-4.

122 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1987;136:1339-42.

123 A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis: second report-results during the 24 months after the end of chemotherapy. British Thoracic Association. Am Rev Respir Dis. 1982;126:460-2.

124 Gelband H. Regimens of less than six months for treating tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999,Issue4.Art.No.:CD001362.DOI: 10.1002/14651858.CD001362.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

125 Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. Lancet. 2004;364:1244-51.

126 Swaminathan S, Raghavan A, Duraipandian M, Kripasankar AS, Ramachandran P. Short-course chemotherapy for paediatric respiratory tuberculosis: 5-year report. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):693-6.

127 Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2009;6(9):e1000146.

128 Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD000970. DOI: 10.1002/14651858.CD000970.

129 Mitchison DA, Aber V, Allen BW. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Lancet. 1981;1(8213):171-4.

130 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Chan SL, Tam CM. Dosing Schedules of 6-Month Regimens and Relapse for Pulmonary Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174: 1153-8.

131 Naude JMTW, Donald PR, Hussey GD, Kibel MA, Louw A, Perkins DR, Schaaf HS. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. Pediatr Infect Dis. J 2000;19(5): 405-10.

132 Geiter LJ, O'Brien RJ, Combs DL, Snider DE. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial 21: preliminary results of an evaluation of a combination tablet of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. Tubercle. 1987;68(Suppl 2):41-6.

133 Girling DJ, Chan SL. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide: results at 30 months. Am Rev Respir Dis. 1991;143:700-6.

134 Zhang LX, Kan GQ, Tu DH, Wan LY, Faruqi AR. Fixed-dose combination chemotherapy versus multiple, single-drug chemotherapy for tuberculosis. Curr Ther Res Clin Exp. 1996;57: 849-56.

135 Teo SK. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report. Int J Tub Lung Dis. 1999;3(2):126-32.

136 Su WJ, Perng RP. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. Int J Tub Lung Dis. 2002;6(11):1029-32.

137 Gravendeel JMT, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. Tuberculosis. 2003;83:183-6.

138 Suryanto AA, van den Broek J, Hatta M, de Soldenhoff R, van der Werf MJ. Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonesia? Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(2):174-9.

139 Bartacek A, Schütt D, Panosch B, Borek M; Rimstar 4-FDC Study Group. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(6):760-6.

140 Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007,Issue 4.Art. No.:CD005159. DOI: 10.1002/14651858. CD005159.pub2.

141 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(8): 935-52.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

142 Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. Eur Respir J. 2005;26(3):503-10.

143 Ditah IC, Reacher M, Palmer C, Watson JM, Innes J, Kruijshaar ME, et al. Monitoring tuberculosis treatment outcome: analysis of national surveillance data from a clinical perspective.Thorax. 2008;63(5):440-6.

144 Baussano I, Pivetta E, Vizzini L, Abbona F, Bugiani M. Predicting Tuberculosis Treatment Outcome in a Low-Incidence Area. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(12):1441-8.

145 Seah G T, Scott G M, Rook G A W. Type 2 cytokine gent activation and its relationship to extent of disease in patients with tuberculosis. Clin Infect Dis. 2000;181:385-9.

146 Smego RA, Ahmed N. A systematic review of the adjunctive use of systemic corticosteroids for pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(3):208-13.

147 Abba K, Sudarsanam TD, Grobler L, Volmink J. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 4. Art. No.:CD006086. DOI:10.1002/14651858.CD006086.pub2.

148 de Bruyn G, Garner P.Mycobacterium vaccae immunotherapy for treating tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, Issue 1. Art. No.:CD001166. DOI: 10.1002/14651858.CD001166.

149 Vlassov VV, MacLehose HG. Low level laser therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 2. Art. No.: CD003490. DOI: 10.1002/14651858.CD003490.pub2.

150 Roy V, Tekur U, Chopra K. Pharmacokinetics of isoniacid in pulmonary tuberculosis –a comparative study at two dose levels. Indian Pediatrics. 1996;33:287-91.

151 Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 4. Art. No.: CD001876. DOI: 10.1002/14651858.CD001876.pub2.

152 Chapman SJ, Davies RJ. Themanagement of pleural space infections. Respirology. 2004;9(1):4-11.

153 Loenhout-Rooyackers JH, Laheij RJ, Richter C, Verbeek AL. Shortening the duration of treatment for cervical tuberculous lymphadenitis. Eur Respir J. 2000;15(1):192-5.

154 Jawahar MS, Rajaram K, Sivasubramanian S, Paramasivan CN, Kamaludeen MN, Thirithuvathas AJ, et al. Treatment of lymph node tuberculosis – a randomized clinical trial of two 6-month regimens. Trop Med Int Health. 2005;10(11):1090-98.

155 Smith IE, Laroche CM, Jamieson SA, Shneerson JM. Kyphosis secondary to tuberculous osteomyelitis as a cause of ventilatory failure. Clinical features,mechanisms, andmanagement. Chest. 1996;110(4):1105-10.

156 Jutte PC, Van Loenhout-Rooyackers JH. Routine surgery in addition to chemotherapy for treating spinal tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 1. Art. No.: CD004532. DOI: 10.1002/14651858.CD004532.pub2.

157 Parthasarathy R, Sriram K, Santha T, Prabhakar R, Somasundaram PR, Sivasubramanian S. Short-course chemotherapy for tuberculosis of the spine. A comparison between ambulant treatment and radical surgery - Ten-year report. J Bone Joint Surg Br. 1999;81(3):464-71.

158 Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. Fourteenth report of the Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Int Orthop. 1999;23:73-81.

159 Mateo L, Ruiz Manzano J, Olivé A, Manterola JM, Pérez R, Tena X, et al. [Ostearticular tuberculosis. Study of 53 cases] Med Clin (Barc). 2007;129(13):506-9.

160 Humphries M. The management of tuberculosis meningitis. Thorax. 1992;47(8):577-81.

161 Medical Research Council Report. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet. 1948;1:582-96.

Han transcurrido menos 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

162 Chotmongkol V. Treatment of tuberculosis meningitis with 6-month course of chemotherapy. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1991;22:372-374.

163 Alarcón F, Escalante L, Pérez Y, Banda H, Chacón G, Dueñas G. Tuberculous meningitis. Arch Neurol. 1990;47:1313-8.

164 Jacobs R F, Sunakorn P, Chotpitayasunonah T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:194-8.

165 Donald PR, Schoeman JF, van Zyl LE, de Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2:704-711.

166 Doganay M, Calangu S, Turgut H, Bakir M, Aygen B. Treatment of tuberculous meningitis in Turkey. Scand J Infect Dis. 1995;27:135-8.

167 Phuapradit P, Vejjajiva A. Treatment of tuberculous meningitis; role of short-course chemotherapy. Quarterly J Med. 1987;239:249-58.

168 Goel A, Pandya S K, Satoskar A R. Whither short-course chemotherapy for tuberculous meningitis? Neurosurgery. 1990;27:418-21.

169 Humphries M J, Teoh R, Lau J, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. Tubercle. 1990;71:161-8.

170 Ramachandran P, Duraipandian M, Nagarajan M, Prabhakar R, Ramakrishnan C V, Tripathy S P. Three chemotherapy studies of tuberculous meningitis in children. Tubercle. 1986;67:17-29.

171 Ramachandran P, Duraipandian M, Reetha A M, Mahalakshmi S M, Prabhakar R. Long-term status of children treated for tuberculous meningitis in south India Tubercle. 1989;70:235-9.

172 Sunakorn P, Pongparit S, WongrunS. Short course in tuberculous meningitis: a pilot trial. J Med Assoc Thai. 1980;63:340-5.

173 Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? Int J Tub Lung Dis. 2001;5(11):1028-35.

174 Prasad K, SinghMB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008, Issue 1. Art. No.: CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3.

175 Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. An Pediatr (Barc). 2008;69:271-8.

176 Syed FF, Mayosi BM. A modern approach to tuberculosis pericarditis. Prog Cardiovasc Dis 2007;50(3):218-36.

177 Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002, Issue 4. Art. No.: CD000526. DOI: 10.1002/14651858.CD000526.

178 Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink JA, Commerford PJ, Mayosi BM. Adjuvant corticosteroids for tuberculous pericarditis: promising, but not proven. QJM. 2003;96(8):593-9.

179 Reuter H, Burgess LY, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J South Afr. 2006;17:233-8.

180 Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticoesteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. Clin Infec Dis. 1997;25:872-87.

181 World Health Organization, editor. Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board. Volumen III, 3ª ed. (1985–1992). Tuberculosis control programme. Geneva, World Health Organization, 1993.

182 World Health Organization, editor. Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control. Switzerland: WHO Press; 1994. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_TB_94.179.pdf

183 World Health Organization, editor. Global tuberculosis control 2005: surveillance, planning, financing [internet]. Switzerland: WHO Press; 2005. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2005/en/index.html

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

184 World Health Organization, editor. The STOP TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Milleniumk Development Goals. Switzerland: WHO Press; 2005. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_STB_2006.368_eng.pdf

185 Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. BMJ. 2008;336(7642):484-7.

186 Davies GR, Squire SB. Boubts about DOTS: It's too soon to say that direct observation of short courses of tuberculosis treatment is failing. BMJ. 2008;336(7642): 457-8.

187 Frieden TR, Sbarbaro JA. Promoting adherence to treatment for tubercuoisis: the importance of direct observation. Bulletin of the World Health Organization. 2007;85(5):407-9.

188 Vernon A, for the TB Trials Consortium. TBTC Study 22 (Rifapentine Trial): Preliminary Results in HIV-negative Patients [abstract]. Am J Respir Crit CareMed. 2000;161:A252.

189 Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. Drugs. 2002;62(15):2169-83.

190 Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (4):CD003343. DOI: 10.1002/14651858.CD003343.pub3.

191 Liu Q, Abba K, Alejandria MM, Balanag VM, Berba RP, Lansang MAD. Reminder systems and late patient tracers in the diagnosis and management of tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006594. DOI: 10.1002/14651858.CD006594.pub2.

192 Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment?. East Med Health J. 2003;9(4):702-8.

193 Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. BMJ. 1997;315:1403-6.

194 Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: A controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc. 1993;40:185-90.

195 Jin BW, Kim SC, Shimao T. The impact of intensified supervisory activities on tuberculosis treatment. Tubercle Lung Dis. 1993;74:267-72.

196 Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B, et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. Health Educ Q. 1990;17:253-67.

197 Salleras L, Alcaide J, Altet MN, Canela J, Navas E, Suñé MR, et al. Evaluation of the efficacy of health education on the compliance with antituberculous chemoprophylaxis in school children. A randomized clinical trial. Tubercle Lung Dis. 1993;74:28-31.

198 Rusen ID, Aït-Khaled N, Alarcón E, Billo N, Bissell K, Boillot F, et al. Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome.Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(2):120-1.

199 Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. N Engl J Med. 1994;330:1179-84.

200 Ledru S, Chauchoix B, Yameogo M, Zoubga A, Lamande-Chiron J, Portaels F et al. Impact of short-course therapy on tuberculosis drug resistance in southwest Burkina Faso. Tuber Lung Dis. 1996;77:429-36.

201 Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4:904-10.

202 Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. Lancet. 2000;355:1345-50.

203 Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. PLoS Med. 2007;4(7):e238.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

204 Centers for Disease Control and PreventionCDC Approaches to improving adherence to antituberculosis therapy-South Carolina and New York, 1986-1991. MMWR 1993 Feb 5; 42: 74-75.

205 Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. Med Clin (Barc). 2000;115:749-757.

206 Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, Freedman AR, Ormerod LP, Johnson MA, et al. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis TB/HIV infection 2005. HIV Med. 2005;6(Suppl 2):62-83.

207 World Health Organization, editor. Tuberculosis care with TB-HIV Co-management. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI). Switzerland: WHO Press; 2007. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/imai/primary_tb/en/

208 Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? a retrospective cohort study in South African gold miners. J Infect Dis. 2005;191(2):150-8.

209 Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. Clin Infect Dis. 2003;37(1):101-12.

210 Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, et al. Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival of HIV Patients With Tuberculosis. Journal Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 50(2):148-52.

211 Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, Freedman AR, Ormerod LP, Johnson MA, et al. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. HIV Med. 2005;6(Suppl 2): 62-83.

212 Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, Godfrey-Faussett P. Human immunode. Ciency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:733-40.

213 Nahid P, González LC, Rudoy I, Jong BC, Unger A, Kawamura LM, et al. Treatment Outcomes of Patients with HIV and Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175: 1199-206.

214 Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, Lutalo T, Tugume S, Kityo C, Rubaramira R, Mugyenyi P, Okwera A, Mugerwa R. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Tuber Lung Dis. 1995;76:210-8.

215 Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR. Recommendations and reports: MMWR. 2004; 53(RR-14):1-63.

216 World Health Organization, editor. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. Switzerland: WHO Press; 2006. [Consultado el 19 de Octubre de 2009].

Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf

217 Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet. Infect Dis 2005;5: 361-73.

218 Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158: 157-61.

219 World Health Organization, editor. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Switzerland: WHO Press; 2006. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

220 Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al.Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009;9:153-61.

221 Faustini A, Hall AJ, Mantovani J, Sangalli M, Perucci CA, Regional group for the Survey of TB Treatment Outcomes. Treatment outcomes and relapses of pulmonary tuberculosis in Lazio, Italy, 1999-2001: a six-year follow-up study. Int J Infect Dis. 2008;12(6):611-21.

222 Picon PD, Bassanesi SL, Caramori ML, Ferreira RL, Jarczewski CA, Vieira PR. Risk factors for recurrence of tuberculosis. J Bras Pneumol. 2007;33(5):572-8.

223 Chiang CY, Enarson DA, Yu MC, Bai KJ, Huang RM, Hsu CJ, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. Eur Respir J. 2006;28(5):980-5.

224 Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. Clin Infect Dis. 2005;41(1):83-91.

225 Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(5):556-61.

226 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Ho SC, Tam CM. A Nested Case–Control Study on Treatment-related Risk Factors for Early Relapse of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1124–30.

227 Hamilton CD, Stout JE, Goodman PC, Mosher A, Menzies R, Schluger NW, et al. Tuberculosis Trials Consortium.The Value of End-of-Treatment Chest Radiograph in Predicting Pulmonary Tuberculosis Relapse. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(9):1059-64.

228 Millet JP, Orcau A, García de Olalla P, Casals M, Rius C, Cayla JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among successfully treated patients. J Epidemiol Community Health. 2009;63(10):799-804.

229 Fitzgerald D, Haas Dw. Mycobacterium tuberculosis. Mandel's principle. 2006. p. 2852-86.

230 Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(6):593-605.

231 Moro ML, Errante I, Infuso A, Sodano L, Gori A, Orcese CA, et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4:61-8.

232 Li Y, Leung GM, Tang JW, Yang X, Chao CY, Lin JZ, et al. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment a multidisciplinary systematic review. Indoor Air. 2007;17(1):2-18.

233 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. MMWR. 2005 Dec 30;54(RR-17): 1-141.

234 Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR.Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002;38(9): 441-451.

235 Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell P C, De Leon A, Daley CL, et al. Transmission of from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet. 1999;353(9151):444-9.

236 Fortun J, Martin-Davila P, Molina A, Navas E, Hermida JM, Cobo J, et al. Sputum conversion among patients with pulmonary tuberculosis: are there implications for removal of respiratory isolation? J Antimicrob Chemother. 2007 Apr 1;59(4):794-8.

237 Blasco D, Carbó RM, González F, Momparler P, Peñuelas J A, Pérez E, et al. Guía para la vigilancia y el control de la tubeculosis. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2007.

238 John Hopkins Hospital. Interdisciplionary clinical practice manual for Tuberculosis Control. 2001.

239 Rieder HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. Int J Tuberc Lung. 2003;7(Suppl 3):S333-S336.

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

240 Reichler M R, Reves Randall, Bur S, Thompson V, Mangura B T, Ford J, et al. Evaluation of Investigation Conducted to Detect and Prevent Transmission of Tuberculosis. JAMA. 2002;287(8):991-5.

241 Etkind Sue C, Veen Jap. The Role of Contact tracing in tuberculosis. En: Raviglione MC, editor. Reichman and Hershfield's Tuberculosis. A comprehenesive, International Approach. 3era ed. New York: Informa Health Care; 2006. p. 555-77.

242 Rieder HL. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2002.

243 Morrison J, Madhukar P, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2008;8(6):359-68.

244 Salinas Carlos, Capelastegui A., Lander Altube, España P.P., Díez Rosa, Oribe Mikel, et al. Incidencia longitudinal de la tuberculosis en una cohorte de contactos: factores asociados a la enfermedad. Arch Bronconeumol.2007;43(6):317-23.

245 Vidal R, Miravitlles M, Caylá JA, Torrela M, Martín N, De Gracia J. Estudio del contagio en 3.071 contactos familiares de enfermos con tuberculosis. Med Clin (Barc). 1997;108:361-65.

246 American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. Am J Respir Crit Care Med.2005;172:1169-227.

247 Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc). 1999;112:151-156.

248 US Department of Health and Human Services, editor. Contact investigation for tuberculosis. En: Self-Study Modules on Tuberculosis [intrnet]. Atlant;1999. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/pdfs/6.pdf

249 Rufi G, García-Rodríguez JA, Solera J, Moreno S. Tuberculosis. En: Aguado JM, Almirante B, Fortín J, editores. Protocolos Clínicos de la SEIMC. Madrid: SEIMC; 2002. pág: 1-42

250 The WHO standard tuberculin test. Geneva:World Health Organization Document; 1963. WHO/TB/Techn. Guide/3 1-19.

251 Reznik M, O.Ozuah Ph. Tuberculin Skin Testing in Children. Emerg Infect Dis. 2006;12(5): 725-8.

252 Comstock GW, Edwards LB, Philip RN, Winn WA. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT 23. Bull World Health Org. 1964; 31:161-170.

253 World Health Organization. BCG Vaccine. WHO position paper. Weekly epidemiological record 2004; 79: 27-38.

254 Cohn DL, El-Sadr W. Treatment of Latent TB Infection. En: Raviglione MC, editor. Reichman and Hershfield's Tuberculosis. A comprehenesive, International Approach. 3era ed. New York: Informa Health Care; 2006. p. 265-305.

255 Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of Tuberculosis in New York City -- An Analysis by DNA Fingerprinting and Conventional Epidemiologic Methods. New Engl J Med. 1994;330(24):1710-6.

256 Barnes PF, Yang Z, Preston-Martin S, Pogoda JM, Jones BE, Otaya M, et al. Patterns of tuberculosis transmission in Central Los Angeles. JAMA. 1997;278(14):1159-63.

257 Sall PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The Epidemiology of Tuberculosis in San Francisco -- A Population-Based Study Using Conventional and Molecular Methods. N Eng J Med. 1994;330(24):1703-9.

258 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD000171. DOI: 10.1002/14651858.CD000171.pub2.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

259 Sterling TR, Bethel J, Goldberg S, Weinfurter P, Yun L, Horsburgh R C, et al. The Scope and Impact of Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States and Canada. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:927-31.

260 Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis, CDC. Essential Components of a Tuberculosis Prevention and Control Program Screening for Tuberculosis and Tuberculosis Infection in High-Risk Populations. MMWR. 1995;44(RR-11):8-9.

261 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Comittee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Org. 1982; 60[4]: 555-64.

262 Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. JAMA. 1986;255:1579-83.

263 Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. Am Rev Respir Dis. 1979;119(5):827-30.

264 Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001363. DOI: 10.1002/14651858.CD001363.

265 Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. BMJ. 1998;31(7): 625-9.

266 Bucher HC, Griffith L, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS. 1999 11;13(4):501-7.

267 Mohammed A, Myer L, Ehrlich R, Wood R, Cilliers F, Maartens G. Randomised controlled trial of isoniazid preventive therapy in South African adults with advanced HIV disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:1114-20.

268 Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, Verdejo J, García MA, Martínez-Marcos FJ, et al. [Randomized clinical trial investigating three chemoprophylaxis regimens for latent tuberculosis infection in HIV-infected patients] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(5):305-10.

269 Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, et al. Isoniazid Preventive Therapy, HAART and Tuberculosis Risk in HIV-Infected Adults in South Africa: A Prospective Cohort. AIDS 2009; 23(5): 631-6.

270 Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004;114:1175-201.

271 Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in chidren. Paediatr Respir Rev. 2007;8:107-17.

272 Spyridis N, Panayotis G, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3-and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study. Clin Infect Dis. 2007;45:715-22.

273 Gray DM, Zar H, Cotton M. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD006418. DOI:10.1002/14651858.CD006418.pub2.

274 Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. BMJ. 2007;334(7585):136.

275 Snider, DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA.. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis. 1980;122:65-69.

276 Frieden T, Espinal M. What is the therapeutic effect and what is the toxicity of autituberculosis drugs? In: Frieden T, World Health Organization, editors. Toman's Tuberculosis.Case de-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tection, treatment, and monitoring - questions and answers. 2ª ed. Geneva: World Health Organization 2004; 2004. p.110-21.

277 Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. Thorax. 2001;56:494-9.

278 Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. Early Hum Dev 2008; 84:795-9.

279 Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:19-23.

280 Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Fausset P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2006;12(5):744-751.

281 Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada [Review article]. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:1235-54.

282 Ena J, Valls V. Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection: A Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2005;40: 670-676.

283 Page K R, Sifakis F, Montes de Oca R, Cromin W A, Doherty M C, et al. Improved Adherence and Less Toxicity With Rifampin vs Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis. Arch Intern Med. 2006;166:1863-70.

284 Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P. Treatment Completion and Costs of Randomized Trial of Rifampicin for 4 Months versus Isoniazid for 9 Months. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:445-9.

285 Mc Nab BD, Marciniuk DD DD, Alvi RA, Tan L, Hoeppner VH. Twice Weekly Isoniazid and Rifampin Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Canadian Plains Aborigines. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(3):989-93.

286 Rennie Tw, Bothamiey GH, Engova D, Bates IP. Patient choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. Eur Respir J. 2007;30(4):728-35.

287 Kopanoff DE, Snider DE. Isoniazid-Related Hepatitis. Am Rev Respir Dis. 1978;117:991-1001.

288 Salpeter SR. Fatal Isoniazid-Induced Hepatitis. Its Risk During Chemoprophylaxis. West J Med. 1993;159:560-4.

289 Ormerod LP. Rifampin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. Arch Dis Child. 1998;78:169-71.

290 Center for Disease Control and Prevention (CDC), American Thoracic Society. Update: Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection - United States, 2003. MMWR. 2003 Aug 8;52(31):735-9

291 Gao XF, Wang L, Liu GJ, Wen J, Sun X, Xie Y, et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(10):1080-90.

292 A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis 1992;145(1): 36-41.

293 Lardizabal A, Passanante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. Chest. 2006;130(6): 1638-40.

294 Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(5):1735-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

295 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Adv Tuberc Res. 1969;17:28-106.

296 Rose DN. Benefits of Screening for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Arch Intern Med. 2000;160(10):1513-21.

297 Landry J, Menzies D. Preventive Chemotherapy.Where has it got us?.Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(12):1352-64.

298 Brosch R, Gordon SV, Garnier T, Eiglmeier K, Frigui W, Valenti P, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(13):5596-601.

299 Asociación Española de Vacunología [internet]. [actualizado en Mayo 2007, consultado el 19 de Octubre de 2009] Iglesias Gonzalo MJ. Presente y futuro de la vacuna de la tuberculosis; [10 pantallas]. Disponible en: http://www.vacunas.org

300 Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. París: UICTER; 2003. [Consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.theunion.org.

301 Pereira S. BCG against tuberculosis, its protective effect and vaccination policies. Rev Saude Publica. 41[Suppl 1]. 2007.

302 Brewer TF. Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guerin Vaccine: A Meta-Analysis of the Literature. Clin Infect Dis. 2000;31(s3):S64-S67.

303 Bourdin Trunz B, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a metaanalysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet. 2006;367:1173-80.

304 Manissero D, Lopalco PL, Levy-Bruhl D Ciofi Degli Atti ML, Giesecke J. Assessing the impact of different BCG vaccination strategies on severe childhood TB in low-intermediate prevalence settings. Vaccine. 2008;26(18):2253-9.

305 Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA. 1994;271(9):698-702.

306 Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analyses of the Published Literature. Pediatrics. 1995;96(1):29-35.

307 Hersh AL, Tala-Heikkilä M, Tala E, Tosteson AN, Fordham von Reyn C A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization with Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin in Finland. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(1):22-9.

308 Sterne JAC, Rodrigues L.C, Guedes N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2(3):200-7.

309 Hart PD, Sutherland I. BCG and Vole Bacillus Vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life: Final report to the Medical Research Council. BMJ. 1977;2: 293-5.

310 Barreto M, Pereira S, Ferreira A. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. J Pediatr (Rio J). 2006;82[3]:S45-54.

311 Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet. 1996;348:17-24.

312 Barreto ML, Rodrigues LC, Cunha SS, Pereira S, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Design of the Brazilian BCG REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age. Control Clin Trials. 2002;23:540-53.

313 Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVACcluster-randomised trial. Lancet. 2005;366:1290-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

314 Diel R, Seidler A, Nienhaus A, Rusch-Gerdes S, Niemann S. Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area. Respir Res 2005;6(1):35.

315 Lotte A, Wasz-Hoockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M. Complicaciones ocasionadas por la vacunación BCG: Estudio retrospectivo. Bull Unión Int Tuber (ed. español). 1980;55: 57-66.

316 Lotte A, Wasz-Hoockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. Segundo estudio de la UICTER sobre las complicaciones de la vacunación intradérmica con BCG. Bull Union Int Tuberc (ed español). 1988, 63: 51-63.

317 Martín Montañes C, Iglesias Gozalo MJ, Altet Gómez MN. Tuberculosis. En: Asociación Española de Pediatría, editor. Manual de Vacunas en Pediatría (4ª edición); 2008. p. 583-97.

318 Hawkridge A, Hatherill M, Little F, Goetz MA, Barker L, Mahomed H, et al. Efficacy of Percutaneous versus Intradermal BCG in the Prevention of Tuberculosis in South African Infants: Randomised Trial. BMJ. 2008;337:a2052.doi: 10.1136/bmj.a2052.

319 World Health Organization, editor. Compendium of Indicators for Monitoring and Evaluating National Tuberculosis Programs [internet]. Switzerland: WHO Press; 1997. [consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/tb_compendium_of_indicators/en/

320 World Health Organization, editor. Implementing the WHO Stop TB Strategy: A Handbook for national tuberculosis control programmes [internet]. Switzerland: WHO Press; 2008. [consultado el 19 de Octubre de 2009]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2008/who_htm_tb_2008_401_eng.pdf

321 Rodrigo T, Caylà JA, Galdós-Tangüis H, García de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM. Proposing indicators for evaluation of tuberculosis control programmes in large cities based on the experience of Barcelona. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(5):432-40.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD