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.**

Versión resumida

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

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

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

Versión resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
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.

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

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.

Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación
Maquetación: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S.L.
NIPO: 477-09-054-9
Depósito legal: B-27332-2011

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

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.

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 para el 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

1. Introducción 15

2. Diagnóstico de la tuberculosis 19

2.1. Diagnóstico de la infección 19
2.1.1. Prueba de la tuberculina 19
2.1.2. Detección de gamma-interferón (IGRA) 20

2.2. Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar activa 21
2.2.1. Diagnóstico clínico y radiológico de la tuberculosis pulmonar 22
2.2.2. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis pulmonar 23

2.3. Diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar 30
2.3.1. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis pleural 32
2.3.2. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis meníngea 34
2.3.3. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis pericárdica 34
2.3.4. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis ganglionar 35
2.3.5. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis abdominal 35
2.3.6. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis extrapulmonar de diferentes localizaciones 36

2.4. Notificación de los casos de tuberculosis 36

2.5. Diagnóstico de las resistencias a los fármacos antituberculosos 37

3. Tratamiento de la tuberculosis 41

3.1. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pulmonar 41
3.1.1. Tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea 41
3.1.2. Fracaso terapéutico 48
3.1.3. Tratamiento con corticosteroides 48
3.1.4. Otras terapias 49

3.2. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa extrapulmonar 51
3.2.1. Tuberculosis pleural 51
3.2.2. Tuberculosis ganglionar 52
3.2.3. Tuberculosis ósteoarticular 53
3.2.4. Tuberculosis del sistema nervioso central 54
3.2.5. Tuberculosis pericárdica 56

3.3. Supervisión del tratamiento 59
3.3.1. Evaluación de los métodos para aumentar la adherencia 60
3.3.2. Evaluación de la estrategia DOTS 62

3.4. Tratamiento en grupos especiales 63
3.4.1. Coinfección por el VIH 64
3.4.2. Tratamiento en pacientes con disfunción hepática 67
3.4.3. Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal 67
3.4.4. Tratamiento en mujeres embarazadas 67

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

3.5. Principios generales del tratamiento de casos resistentes 69
3.5.1. Retratamientos 70
3.6. Seguimiento del paciente 72
3.6.1. Seguimiento de la toxicidad secundaria al tratamiento 73
4. Prevención de la tuberculosis 75
4.1. Medidas de aislamiento 75
4.1.1. Medidas de control nosocomial 75
4.1.2. Manejo del paciente en el hospital 77
4.1.3. Medidas de aislamiento domiciliario 78
4.2. Estudio convencional de contactos 79
4.2.1. Rendimiento del estudio de contactos 79
4.2.2. Realización del estudio de contactos 81
4.2.3. Priorización del estudio de contactos 82
4.2.4. Procedimiento del estudio de contactos: prueba de la tuberculina 84
4.2.5. Valoración de los resultados de la prueba de la tuberculina 84
4.3. Tratamiento de la infección tuberculosa latente 86
4.3.1. Cribado de la infección latente en grupos de riesgo 87
4.3.2. Principios del tratamiento de la infección latente 88
4.3.3. Tratamiento de la infección latente en personas con la inmunidad conservada 91
4.3.4. Tratamiento de la infección latente en personas infectadas por el VIH 91
4.3.5. Tratamiento de la infección latente en niños 94
4.3.6. Tratamiento de la infección latente en mujeres embarazadas 95
4.3.7. Tratamiento de los contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente 96
4.3.8. Duración del efecto protector 97
4.3.9. Impacto del tratamiento sobre la resistencia a isoniacida 97
4.3.10. Adherencia al tratamiento de la infección latente 98
4.3.11. Toxicidad hepática por isoniacida 99
4.3.12. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la infección latente 100
4.4. Tratamiento de la infección probable (quimioprofilaxis primaria) 103
4.5. Vacunación 105
4.5.1. Eficacia de la vacuna BCG 106
4.5.2. Duración del efecto y revacunación 107
4.5.3. Vacunación en el personal sanitario 108
4.5.4. Efectos adversos de la vacuna 109
Anexos
Anexo 1. Calidad de la evidencia y fuerza de recomendación 111
Anexo 2. Información para los pacientes 113
Anexo 3. Abreviaciones 117
Anexo 4. Algoritmos de actuación 119
Bibliografía 123

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 12 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

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

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 14 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 Medicina Basada en la Evidencia que vayan dirigidos a apoyar la toma de decisiones clínicas. También pone 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
Director General
Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud

Han transcurrido más de 5 años desde la aprobación de esta Guía de Práctica Clínica y sus 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 Geijo Martínez, médica especialista en medicina interna. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca (Cuenca)

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

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)

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)

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

Revisión externa

José Antonio Domínguez Benítez, médico especialista en microbiología y parasitología. Servicio de microbiologia, 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)

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

Daniel Moil 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 adjunto emérito en el Programa de la Tuberculosis de la Región Centro, Terrassa (Barcelona)

Teresa Rodrigo Sanz, médica 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)

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

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

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría y/o revisión externa de la GPC.

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 **Anexo 5** de la versión completa.

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. Todos los casos de tuberculosis (sospechoso, probable o confirmado) son de notificación obligatoria.[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 el 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]

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

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. 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]

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 1980 concentra en personas con edades extremas de la vida, inmunodeprimidos, en situación de pobreza extrema o 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 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

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

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]

Alcance

Esta GPC aborda los aspectos de diagnóstico, tratamiento y prevención tanto de la infección como de la enfermedad tuberculosa pulmonar o extrapulmonar. La población diana incluye tanto a personas adultas como a niños de cualquier edad con las situaciones clínicas más comunes.

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**).

Versión resumida

Este documento constituye la versión resumida de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis, que puede consultarse en www.guiasalud.es. Contiene la totalidad de los capítulos clínicos de la versión completa, un apartado de anexos y la bibliografía.

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. Diagnóstico de la tuberculosis

2.1. 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?

2.1.1. Prueba de la tuberculina

Calidad MODERADA

La prueba de la tuberculina se realiza mediante la técnica de Mantoux, es ampliamente utilizada, tiene un escaso coste económico y su realización es fácil. 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.[12]

También se pueden obtener falsos negativos en las personas con alteraciones del sistema inmunitario (en personas infectadas por el VIH o que reciben terapias inmunosupresoras), en los casos de tuberculosis diseminada y en niños menores de 6 meses.[13]

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

2.1.2. Detección de gamma-interferón (IGRA)

En una RS se mostraron los resultados de 38 estudios de diagnóstico para los tests IGRA comercializados actualmente. 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 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). 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.[14]

Calidad BAJA

Una RS incluyó 59 estudios de los cuales siete fueron realizados en niños. La estimación conjunta de la sensibilidad para el QFT y el T-SPOT.TB fue del 66 y 62% respectivamente, mientras que para la prueba de la tuberculina fue del 55%.[15] La evidencia es aún escasa para las personas de elevado riesgo como las de edad avanzada[16] o inmunodeprimidas.[17]

Calidad BAJA

Recomendaciones

FUERTE	Para el diagnóstico de infección tuberculosa latente, se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina en todos los casos.

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

✓	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 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.

2.2. 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?

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

2.2.1. Diagnóstico clínico y radiológico de la tuberculosis pulmonar

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.[18] En la **Tabla 1** se presentan los signos y los síntomas más frecuentes.

Tabla 1. Presentación de la tuberculosis pulmonar primaria y posprimaria

	Tuberculosis primaria pulmonar	Tuberculosis posprimaria (reactivación tuberculosa pulmonar)
Síntomas		
Tos y expectoración	–	+++
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 (18).

Una RS (9 estudios, 2.194 pacientes) evaluó la fiabilidad de diferentes signos, síntomas o pruebas comparados con el diagnóstico microbiológico. Aunque no se analizaron conjuntamente los resultados de los estudios, la RS muestra que la radiografía de tórax (con infiltrados en campos pul-

Calidad BAJA

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

monares 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.[19]

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.[20]

Calidad BAJA

2.2.2. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis pulmonar

2.2.2.1. 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.[21]

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.[22]

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

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.[23] 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 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%.[24-30] La sensibilidad de la fibrobroncoscopia varió entre un 92 y un 21%.[24,26,31-41] 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%. [25,28,33-34]

Calidad BAJA

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%.[42] Sin embargo, otros estudios mostraron resultados inferiores del aspirado gástrico y que variaron desde un 12 a un 50% de cultivos positivos.[43-49] El rendimiento diagnóstico a través de la obtención de muestras con fibrobroncoscopio fue escaso y varió del 10 al 32% de cultivos positivos.[43,47-48]

Calidad BAJA

Se ha localizado un único estudio realizado en nuestro medio que evaluó el rendimiento diagnóstico del aspirado gástrico en niños.[44] Este estudio prospectivo, controlado y

Calidad MODERADA

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

ciego, realizado en 139 niños con sospecha de tuberculosis y edades entre 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%.

2.2.2.2. Examen microscópico-baciloscopia

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.

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.[50] 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.[51]

Calidad BAJA

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.[52]

Calidad BAJA

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

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 estudios) 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.[53]

Calidad BAJA

2.2.2.3. Métodos de cultivo y detección directa en la muestra clínica

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. La revisión localizó 19 estudios de diagnóstico que incluyeron pacientes mayoritariamente con formas pulmonares de enfermedad. 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 5 y 10 días) respecto a los medios sólidos.[54]

Calidad BAJA

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. 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.[55]

Calidad BAJA

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

Una RS anterior que incluyó 50 estudios de diagnóstico evaluó los resultados conjuntos de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos por PCR (comercializados o no) en pacientes con baciloscopia negativa. 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.[56]

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 elevada incidencia de micobacterias no tuberculosas, la especificidad se ve reducida.[57]

Calidad BAJA

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.[58]

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

2.2.2.4. Otros métodos

Una RS incluyó 68 estudios de diagnóstico con métodos inmunológicos comparados con el cultivo o la baciloscopia. La RS no ofreció los resultados conjuntos. Así, el intervalo de valores de sensibilidad fue del 10 al 90%, mientras que el de especificidad 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.[59]

Calidad BAJA

Recomendaciones

FUERTE	Se debe sospechar clínicamente la tuberculosis pulmonar en un paciente con tos de más de 2 semanas de duración, expectoración hemoptoica y fiebre de origen desconocido.
FUERTE	A todo paciente con tos persistente de más de 3 semanas de duración se le 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.
DÉBIL	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.

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

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.

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

2.3. 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, abdo minal)?

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

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.

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

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.	

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 (60).

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	Radiografía simple y escáner	Del ganglio	Aspirado de ganglio	
Ósea/articular	Radiografía simple y escáner Resonancia magnética	Del lugar afectado	Del absceso paravertebral Líquido articular	

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

Sistema nervioso central	Escáner cerebral Resonancia magnética	Del tuberculoma	Del líquido cefalorraquídeo	ADA
Pericárdica	Ecocardio-grama	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 (60).

2.3.1. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis pleural

Una RS incluyó 63 estudios de diagnóstico sobre la utilidad de la determinación de ADA en líquido pleural. 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%.[61]

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 estima-

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

ción 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%.[62]

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.[63]

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.[64] Los resultados son similares a una RS previa de 13 estudios, la mayoría incluidos en la RS revisión.[62]

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.[65] 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

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

2.3.2. 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. 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%.[66]

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 muy heterogéneos y la sensibilidad varió entre el 36 y el 100%, mientras que la especificidad varió entre el 63 y el 99%.[54]

Calidad BAJA

Un reciente estudio mostró que el rendimiento diagnóstico de las técnicas de IGRA podría ser inferior en la meningitis tuberculosa.[67]

2.3.3. 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.[68]

Calidad MODERADA

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

2.3.4. 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. 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.[69]

Calidad BAJA

2.3.5. Evaluación de métodos diagnósticos en la tuberculosis abdominal

La determinación del 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 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.[70]

Calidad MODERADA

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

2.3.6. 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.[71]

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.[57] 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.[72]

Calidad BAJA

2.4. Notificación de los casos de tuberculosis

Todos los casos de tuberculosis (casos sospechosos, probables o confirmados) se deberán notificar de forma obligatoria. 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.

Recomendaciones

✓	Es necesario un alto grado de sospecha clínica para no retardar el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

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

✓	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.

2.5. Diagnóstico de las resistencias a los fármacos antituberculosos

Pregunta para responder:

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

Los métodos automatizados basados en medios de cultivo líquido (MGIT960, MB/BacT ALERT 3D y VersaTREK) constituyen actualmente la opción más utilizada por su

Calidad BAJA

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

rapidez y fiabilidad. 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 línea 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.[73-75]

Más recientemente se han desarrollado métodos de detección rápida de la resistencia a partir de la muestra clínica. 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.[76-77] 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.[75]

Calidad BAJA

Recomendaciones

✓	Se sugiere realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos de primera línea en los aislamientos iniciales de todos los pacientes con tuberculosis.

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

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 podría estar revisada.

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

3. Tratamiento de la tuberculosis

3.1. 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?

3.1.1. Tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea

Una RS (7 ECA, 4.100 pacientes) mostró los resultados de los estudios que compararon una pauta de tratamiento corta, de duración inferior a 6 meses, con otra pauta más prolongada en tuberculosis pulmonar. Las recurrencias al año para los tratamientos de 2 meses fueron superiores (OR 6,1; IC95% 2,19 a 17,01) en comparación a pautas más prolongadas; las recurrencias también fueron superiores para los tratamientos de 3 meses y 4 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 5 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.[78]

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 8 meses de duración (con una fase intensiva de 2 meses, diaria o intermitente, con HRZE seguida de una fase de mantenimiento con HE) se compararon con una pauta de 6 meses, con una fase inicial de 2 meses diaria con los mismo fármacos y un mantenimiento de 4 meses con HR. El seguimiento a 1 año tras el final del tratamiento mostró una mayor recidiva entre los regímenes de 8 meses en comparación con los de 6 meses (OR 2,7; IC95% 1,6 a 4,7). Las curaciones fueron también superiores para el tratamiento de 6 meses (91%) en comparación con los tratamientos de 8 meses (83,5%).[79]

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 6 o 9 meses. A los 5 años de seguimiento, la evolución clínicoradiológica fue similar para los dos grupos de tratamiento.[80]

Calidad BAJA

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 o 2 meses en comparación a pautas de 3 o 4 meses de rifampicina, aunque la diferencia absoluta fue del 0,3% (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 o 2 meses en comparación a las pautas de 5 a 7 meses. Las tasas de fra-

Calidad MODERADA

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

casos, 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 tres 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.[81]

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%.[82]

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 clínicoradiológica y la adherencia al tratamiento no difirieron entre las dos pautas.[83]

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 8 semanas, mostró que la velocidad y la proporción de esputos negativos fueron superiores para los tratamientos combinados.[84] Un ECA posterior, que usó diferentes tipos de pautas intermitentes, comparó la eficacia de los tratamientos en combinación o indivi-

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

duales 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.[85]

Otro ECA (205 pacientes) abierto tampoco mostró diferencias en las baciloscopias o cultivos a los 2 ó 6 meses con un tratamiento combinado o individual. A los 2 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.[86]

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 6 meses, fue del 0,65% en los pacientes con tratamiento individual y del 1,3% en los pacientes con tratamiento combinado. A los 5 años de seguimiento hubo 15 recaídas; tres 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). [87]

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.[88]

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 2 meses, curación o incumplimiento de la medicación.[89] Un seguimiento a 5 años de la cohorte de pacientes que experimentaron curación mostró que las recaídas fueron más frecuentes en los

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

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.[90]

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 2 meses y seguido de isoniacida y rifampicina durante 4 meses. El porcentaje de pacientes con negativización del esputo durante un seguimiento de hasta 1 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.[91]

Una RS[92] (5 ECA, 924 pacientes) evaluó la eficacia y la seguridad de regímenes para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar que incluyen **rifabutina** o **rifampicina**, todos ellos de 6 meses o más de duración. La revisión no mostró diferencias entre los dos tratamientos para la curación a 6 meses (RR 1; IC95% 0,96 a 1,04) (2 ECA, 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 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.

Calidad BAJA

En la **Tabla 4** se presenta la clasificación de los fármacos antituberculosos adoptada de la OMS;[93] en la **Tabla 5** se muestran los regímenes más ampliamente recomendados y reconocidos por la OMS;[21] en la **Tabla 6** el rango de dosis de agentes antituberculosos de primera línea, recomendadas por diferentes organizaciónes y en la **Tabla 7** las presentaciones con combinaciones 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 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)

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 2 meses de iniciar el tratamiento.

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 línea*

	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 a 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 (94).

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

Fármaco / Presentación	Rifampicina	Isoniacida	Pirazinamida	Etambutol
RIFINAH (60 o 500 comprimidos)	300 mg	150 mg		
RIMACTAZID (60 grageas)	300/150 mg	150/75 mg		
TISOBRIF-Vitamina B_{12} (30 sobres)	600 mg	300 mg		
RIFATER (100 o 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

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

3.1.2. Fracaso terapéutico

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.[95]

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.[96] Los resultados fueron parecidos a una cohorte realizada en el norte de Italia.[97]

Calidad BAJA

3.1.3. Tratamiento con corticosteroides

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. 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

Calidad BAJA

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

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.[98]

3.1.4. Otras terapias

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.[99] 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.[100-101]

Calidad BAJA

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 6 meses de duración, consistente en una fase inicial de 2 meses de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, y una fase de mantenimiento de 4 meses con isoniacida y rifampicina.
DÉBIL	Existen otras pautas igualmente recomendadas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (**Tabla 1**).

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

DÉBIL	Se recomienda prolongar la duración del tratamiento hasta 9 meses en los pacientes con tuberculosis pulmonar cavitada y persistencia del cultivo positivo al finalizar la fase inicial (2 meses) de tratamiento.
✓	Se debe valorar la correcta adherencia al tratamiento si tras finalizar la fase inicial del tratamiento (2 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 2 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.

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.

3.2. 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)?

3.2.1. Tuberculosis pleural

Se han realizado diversos estudios que han evaluado las pautas establecidas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. La duración de las pautas varió entre los 6 meses en los estudios más recientes y los 9 meses. Estos estudios incluyeron mayoritariamente a pacientes con una afectación pleural de origen tuberculoso aunque no se excluye que su origen fuera primariamente pulmonar.

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 periodo variable de hasta 2 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 2 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 fre-

cuente 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.[102]

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.[103]

Calidad MODERADA

3.2.2. Tuberculosis ganglionar

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 6 a 7 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 6 meses y del 2,7% (IC95% 0,6 al 7,8; 3 eventos) para las pautas de 9 meses. Aunque no se compararon estadísticamente estos resultados, la diferencia absoluta de riesgos nos muestra que al tratar aproximadamente 160 pacientes con una pauta de 9 meses se evitaría una recaída, en comparación con las pautas cortas.[104]

Un ECA posterior (268 pacientes) evaluó la eficacia comparativa de dos pautas de 6 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%).[105]

Calidad BAJA

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

3.2.3. Tuberculosis ósteoarticular

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 1960 y 1970, 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.[106]

Calidad BAJA

La duración óptima del tratamiento antituberculoso fue evaluada por el BMRC en una serie de estudios internacionales llevados a cabo en la India, Corea y Hong Kong. Diversas publicaciones han mostrado los resultados de pautas prolongadas (18 meses) y pautas cortas (de 6 y 9 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.

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

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 6 o 9 meses. El estudio no mostró diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con una evolución clínico-radiológica favorable entre la pauta de 6 meses (94%) y la pauta de 9 meses (99%). Tampoco hubo diferencias entre la pauta de 9 meses y la de 6 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.[107]

El ECA realizado en Corea por el mismo grupo (BMRC) mostró una eficacia similar para las pautas cortas (6 o 9 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 clínicoradiológica y el porcentaje de pacientes con fusión vertebral fue similar entre las pautas de 6 y 9 meses que incluían isoniacida y rifampicina. Tampoco se realizó comparación estadística.[108]

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 8 meses. El 38% de los pacientes requirió intervención quirúrgica de desbridamiento o de artrodesis.[109]

Calidad BAJA

3.2.4. Tuberculosis del sistema nervioso central

Clásicamente la meningitis tuberculosa se ha clasificado en tres estadios:[110]

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

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.

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.[111-121]

Una RS evaluó de forma narrativa los resultados de diversos estudios que 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 6 meses de duración y para los tratamientos de más de 6 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 seguimiento del tratamiento fue superior al 80% en ambas pautas. La mortalidad durante el tratamiento fue del 16% en las pautas de 6 meses y del 6% en las pautas más prolongadas. En el seguimiento posterior al tratamiento un 1,5% de los pacientes con pauta de 6 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.[122]

Calidad BAJA

Una RS reciente (7 ECA, 1.140 pacientes) evaluó la eficacia de los corticosteroides en combinación con un tratamiento antituberculoso convencional en pacientes de cualquier edad con meningitis tuberculosa, compa-

Calidad ALTA

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

rando 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 2 meses y casi 4 años. 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.[123]

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.[124]

Calidad MUY BAJA

3.2.5. Tuberculosis pericárdica

Una RS (4 ECA, 469 pacientes) evaluó la efectividad de las diferentes opciones terapéuticas en los pacientes con tuberculosis pericárdica, aunque en un porcentaje importante de los pacientes el diagnóstico no se confirmó. La revisión no localizó ningún estudio comparativo para pautas de 6 meses de duración o más prolongadas en pacientes con pericarditis tuberculosa ni tampoco ECA que evaluaran la pericardiectomía.

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

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 a 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 2 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.[125] Una publicación posterior que analizó la eficacia de los corticosteroides en la pericarditis tuberculosa, incluyó los mismos estudios y los resultados no difieren.[126]

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% esta-

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

ban infectados por el VIH. No se registró ninguna muerte en el seguimiento a 1 año. Dos pacientes que recibieron corticosteroides, desarrollaron una pericarditis constrictiva por derrame pericárdico.[127]

Uno de los ensayos incluidos en la RS mencionada, mostró que, a corto plazo (menos de 3 meses), el tratamiento con corticosteroides mejora los signos y síntomas sugestivos de pericarditis constrictiva, indicando una rápida mejora del derrame pericárdico.[128] Calidad MODERADA

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 clínicoradiológica 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 12 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).

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

DÉBIL	En los niños con **meningitis tuberculosa**, se recomienda el tratamiento adyuvante con corticosteroides durante la fase inicial (prednisolona 60 mg/día durante 4 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 4 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.

3.3. 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 **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 comprobar 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.[129-131]

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

3.3.1. Evaluación de los métodos para aumentar la adherencia

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.[132] No se han localizado ECA posteriores que analicen la eficacia de la TDO frente a un tratamiento auto-administrado en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Calidad BAJA

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.[133] 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

Calidad BAJA

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

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.[134]

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.[135] 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).[136] Un segundo ECA mostró que los programas de motivación y supervisión de los grupos que practican la TDO conseguían que más pacientes completaran el tratamiento (RR 1,2; IC95% 1,1 a 1,3).[137] 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).[138] 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.[139]

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.[140] 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 mos-

Calidad BAJA

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

trado una reducción significativa 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.[141-143]

3.3.2. 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, nueve mejorías en los análisis de laboratorio para la detección de los casos y ocho un compromiso político.

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.[144] 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.[145]

Calidad BAJA

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%.[146-147]

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

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.

3.4. 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?

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

- 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)?

3.4.1. Coinfección por el VIH

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 6 meses de duración (2HRZE/4HR) administrado con fármacos en combinaciones a dosis fijas en los pacientes con tuberculosis pulmonar no tratados previamente.[21,148-150] 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 3 meses con rifampicina las recaídas fueron 3,4 veces más frecuentes en los pacientes con infección por VIH que en los pacientes sin infección.[151]

Calidad BAJA

En un reciente estudio de cohortes retrospectivas de 6.934 personas con infección por el VIH se analizaron los resultados de 1.127 pacientes con el diagnóstico de tuberculosis. Se comparó la supervivencia de los pacientes que iniciaron simultáneamente un tratamiento

Calidad BAJA

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

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 el pronóstico.[152]

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 6 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.[21,148-150]

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.[150] Los resultados de un reciente estudio de cohortes retrospectivas para un total de 700 pacientes 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.[154]

Calidad
BAJA

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 2 y 8 semanas de tratamiento).[21,148-150]

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

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 6 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.[155]

Calidad BAJA

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.[21,148-150]

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 6 meses de tratamiento.[5] Otros consensos sugieren un tratamiento más prolongado, hasta los 9 meses en la tuberculosis pulmonar y de hasta 12 meses en la tuberculosis extrapulmonar.[156] El inicio del tratamiento antirretroviral requiere un ajustado balance entre la 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 de que la población de CD4 en niños con una edad inferior a 5 años no se corresponde con la de los adultos.[5]

Es una práctica habitual iniciar el tratamiento antirretroviral tras 2 a 8 semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, una vez comprobado que éste se tolera adecuadamente.[5,157]

Calidad BAJA

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

3.4.2. Tratamiento en pacientes con disfunción hepática

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.[148,158]

3.4.3. Tratamiento en pacientes con 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.[148-149]

3.4.4. Tratamiento en mujeres embarazadas

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.[148,150]

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 6 meses de duración con isoniacida y rifampicina y suplementada los dos primeros meses por pirazinamida y etambutol.

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

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 2 y 8 semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, si éste presenta una correcta tolerancia.
✓	En los niños, es razonable introducir el tratamiento antirretroviral entre las 2 y 8 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 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.

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

✓	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.

3.5. Principios generales del tratamiento de casos resistentes

Pregunta para responder:

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

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 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.

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.[93]

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 tuberculo-

Calidad BAJA

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

sis 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%, cinco 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%).[159]

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 1 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 2 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**.[73]

3.5.1 Retratamientos

Un caso tratado previamente es aquel paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso (excluyendo quimioprofilaxis) al menos durante 1 mes. Estos casos incluirían las recidivas, los tratamientos tras abandono, los fallos terapéuticos y otros casos como los crónicos.

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 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) e idealmente a través de métodos de detección rápida (**Apartado 3.5**).

El fracaso o recidiva pueden ser debidos al abandono del tratamiento inicial. En los casos en que el abandono del tratamiento no es superior a 1 mes y el seguimiento fue regular hasta ese momento, se instaura de nuevo el mismo tratamiento hasta completar la pauta. En los casos en que la interrupción es superior a 1 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.[160] Calidad MODERADA

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 1 mes con un seguimiento completo, se sugiere reiniciar el tratamiento hasta completar la pauta.

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

✓	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.

3.6. Seguimiento del paciente

Pregunta 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 dispone de los medios suficientes para realizar un seguimiento adecuado, el 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** (**Anexo 4**), 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.

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. Los diferentes ECA realizados con pautas estándar de 6 meses de duración han mostrado porcentajes de recaídas relativamente bajos (1 a 2%) a los 2 años de seguimiento[161] y de hasta el 3,4% a los 5 años de seguimiento.[162] Múltiples factores del huésped, del tratamiento y de la enfermedad se asocian a un mayor riesgo de recaídas.

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

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.[163-169]

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.[82] Más recientemente una RS de ECA y estudios observacionales mostró una amplia variabilidad en los porcentajes de recaída al tratamiento antituberculoso de 6 meses de duración y en programa DOTS (del 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).[170]

Calidad BAJA

3.6.1. 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 **Algoritmo 2** (**Anexo 4**) se presenta una propuesta para el manejo de una posible hepatotoxicidad.[158]

Diversos 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

Calidad BAJA

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

alcohol, los acetiladores lentos, las personas con infección por el VIH, el VHB o el VHC.[158]

Recomendaciones

✓	Si se dispone 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 adonde 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 2 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.

4. Prevención de la tuberculosis

4.1. 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?

4.1.1. Medidas de control nosocomial

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 neumología, 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*.[171]

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.[172]

Calidad BAJA

4.1.1.1. 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:

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

1. Identificación, aislamiento, diagnóstico e inicio del tratamiento precoces.
2. Aislamiento respiratorio correcto de los enfermos con tuberculosis pulmonar o laríngea.
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.
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.[173-175]

4.1.1.2. 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.
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.
5. Poder disponer de una habitación de aislamiento aéreo por cada 120 camas.[174]

4.1.1.3. Medidas de protección individual

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.

4.1.1.4. 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.[174] No se han realizado estudios para evaluar el rendimiento de los tests IGRA en trabajadores.
2. Formación continua de los trabajadores sanitarios.

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

3. Los trabajadores sanitarios con algún tipo de inmunodepresión deben ser destinados a zonas de bajo riesgo de infección tuberculosa (contacto mínimo o esporádico con pacientes con tuberculosis).
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.[174]

4.1.2. 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 pacientes o personas en los centros sanitarios.[60,175]

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.

Por el contrario se considera que deja de ser contagioso si:[60,174]

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.[176]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y sugerimos revisarla sobre la evidencia disponible a la fecha.

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 2 semanas del ingreso e inicio del tratamiento y en el 53% a las 4 semanas.[177] En la **Tabla 8** se sugieren unos criterios para iniciar y finalizar el aislamiento aéreo.

Calidad BAJA

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 (174, 178).

4.1.3. 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

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

pacientes emplearán una mascarilla quirúrgica en el momento de salir al exterior, generalmente hasta la negativización del esputo.[175,178]

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.

4.2. 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 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?

4.2.1. Rendimiento del estudio de contactos

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 enfer-

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

medad 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 (39,4%). 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.[180]

Calidad BAJA

En nuestro entorno, en 2007 se publicó un análisis prospectivo de los estudios de contactos realizados en el área sanitaria de Vizcaya durante 10 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

Calidad BAJA

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

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.[181] Un estudio anterior, también en nuestro medio, realizado a 3.071 contactos con un seguimiento de 6 años mostró una incidencia de tuberculosis superior (5,7%) aunque los factores que se asociaron con el riesgo de enfermar fueron muy similares.[182]

4.2.2. 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.[174] Los niños, sobre todo los más pequeños, padecen la enfermedad pero raramente pueden transmitirla.[183] En el **Algoritmo 3** (**Anexo 4**) se muestran los criterios para iniciar un estudio de contactos.[173]

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.[174]

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

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

Ausentes	Sí	Sí	Tres meses antes del primer hallazgo diagnóstico compatible con tuberculosis
Ausentes	No	No	Cuatro semanas antes de la fecha del diagnóstico

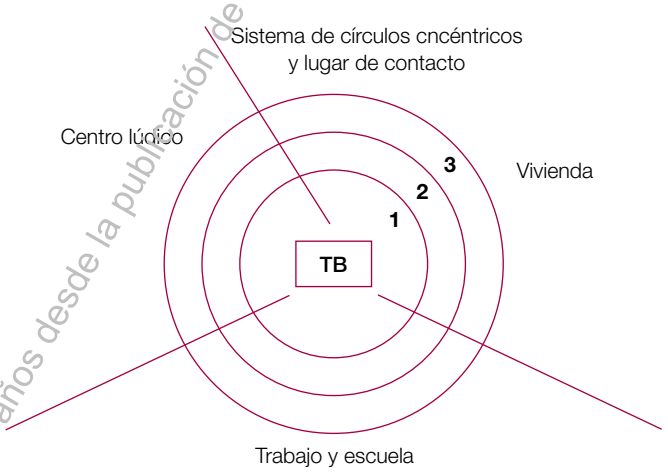
Adaptado de: Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from The National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold Test for detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2005 Dec 16;54(RR-15):1-55 (174).

4.2.3. Priorización del estudio de contactos

En la **Figura 1** se muestra la clasificación de los contactos según el esquema de los círculos concéntricos.[175,184]

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.[174]

Figura 1. Clasificación de los contactos según el esquema de los círulos concéntricos



Primer círculo: contacto íntimo diario > 6 h
Segundo círculo: contacto frecuente diario < 6h
Tercer círculo: contacto esporádico, no diario

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 instituciones 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 5 años.[174]

4.2.4. Procedimiento del estudio de contactos: prueba de la tuberculina

La prueba de la tuberculina se realizará lo antes posible tras la detección del caso índice y se repetirá a las 8 o 12 semanas si la primera ha sido negativa (**Tabla 12**). No se administrará en aquellos pacientes que se sepa que ya fueron positivos.[174]

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

4.2.5. 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, siendo el de 15 mm el considerado para la 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.

En los contactos se considerará que la prueba de la tuberculina es positiva cuando presente una induración ≥ **5 mm**.[186] La aparición de vesículas o de necrosis es altamente sugestiva de infección tuberculosa.[148]

En el **Algoritmo 4** (**Anexo 4**) se esquematizan la evaluación, tratamiento y el seguimiento de los contactos.[173] 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 a la tuberculina 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 en 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. Los resultados para este tipo de pruebas se encuentran descritos en detalle en el apartado de diagnóstico de la infección.

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.

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

✓	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 8 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.

4.3. 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?

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

- ¿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?

4.3.1. Cribado de la infección latente en grupos de riesgo

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**).[60]

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 (20) y de Rose DN. Benefits of Screening for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Arch Intern Med 2000 May 22;160(10):1513-21 (185).

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

El cribado se realiza mediante la prueba de la tuberculina (apartado 4.2.4) 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. Las indicaciones de cribado se exponen en la **Tabla 15**.

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 5 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).

4.3.2. Principios del tratamiento de la infección latente

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 1 y 2 años tras adquirir la infección, mientras que otro 5% lo hará a lo largo de

Calidad BAJA

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

la vida. Este riesgo es mucho más alto en los niños y los infectados por el VIH.[186-188]

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 el 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 ámbito 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 2 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 (174).

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. La mayoría de los estudios compararon una pauta de 12 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

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

92% aunque entre los pacientes que siguieron el tratamiento correctamente o lo finalizaron con intermitencias, la eficacia del tratamiento fue del 90%.[186,189]

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.[186]

Calidad BAJA

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. 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).[190]

Calidad MODERADA

Un análisis de costes realizado en Estados Unidos concluyó que la pauta de 6 meses era la más coste-efectiva que la de 9 o la de 3 meses. A partir de 1986 se adoptó la pauta de 6 meses para el tratamiento de la infección latente en Estados Unidos.[191] Sin embargo, el reanálisis de los estudios comunitarios realizados en Alaska, mostró que la pauta de 9 meses confería mayor protección que la de 6 meses. La prolongación de la pauta hasta los 12 meses conseguía tan poco beneficio añadido que no justificaba su extensión.[192]

Calidad BAJA

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

4.3.3. Tratamiento de la infección latente en personas con la inmunidad conservada

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 12 meses (10 ECA) mostraron una reducción del riesgo de enfermar por tuberculosis de magnitud similar (56 y 62% respectivamente).[193]

Calidad MODERADA

Un único ECA comparó directamente las pautas con isoniacida de 6 y 12 meses. El riesgo de enfermar de tuberculosis fue un 41% superior en la pauta de 6 meses en comparación con la de 12 meses (RR 1,41; IC95% 0,84 a 2,37, 58 eventos) aunque el resultado no fue significativo y el número de eventos escaso.[190]

4.3.4. Tratamiento de la infección latente en personas infectadas por el VIH

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.[188,194-195]

Calidad MODERADA

La RS más reciente evaluó la eficacia del tratamiento de la infección tuberculosa latente en personas con infección

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

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; IC95% 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.[188]

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 6 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.[195]

Otra RS (4 ECA; 4.055 participantes) también en personas con infección por el VIH mostró resultados si-

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

milares, de modo que la quimioprofilaxis (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.[194]

Un ECA adicional no incluido en las anteriores revisiones comparó los resultados de una pauta de 12 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.[196]

Calidad BAJA

Además otro ECA realizado en nuestro entorno durante la década de 1990 pero publicado recientemente no mostró diferencias en la incidencia de tuberculosis entre las pautas de isoniacida sola (6 meses) o en combinación con rifampicina (3 meses) y la combinación de rifampicina y pirazinamida (2 meses). El cumplimiento de la medicación fue bajo y el seguimiento a 2 años fue incompleto. Los casos de toxicidad hepática se describieron en las pautas con isoniacida.[197]

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%.[198]

Calidad BAJA

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

4.3.5. Tratamiento de la infección latente en niños

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 6 y 9 meses en esta población requiere confirmación.[193]

Calidad BAJA

Un ensayo casi-aleatorizado comparó la pauta de isoniacida 9 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. El 24% de los pacientes tratados con isoniacida (9 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 4 y 3 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 3 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.[199]

Calidad MUY BAJA

Una RS reciente[200] para evaluar la eficacia de la isoniacida en niños con infección por VIH sólo localizó un ECA que incluyó 236 niños mayores de 8 semanas.[201] Los niños se aleatorizaron a recibir 9 meses de isoniacida o placebo y todos los participantes recibieron cotrimoxazol. El ECA se interrumpió prematuramente tras comprobar

Calidad BAJA

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

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

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 (148).

4.3.6. Tratamiento de la infección latente en mujeres embarazadas

Por consenso se inicia el tratamiento de la infección latente tras unas 2 a 3 semanas tras el parto para evitar la posible hepatotoxicidad de la isoniacida en el posparto inmediato.[186-187,189,202-203]

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:[186,189]

- 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).
- Con una prueba de la tuberculina positiva (≥ 5 mm) en contacto con un paciente bacilífero.

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

– Conversión de la prueba de la tuberculina documentada en los últimos 2 años.

Se prefieren las pautas con isoniacida, diarias o intermitentes, con suplementos de vitamina B_6 y un seguimiento periódico de los enzimas hepáticos.[186]

4.3.6.1. Prevención de tuberculosis congénita y neonatal

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 6 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.[20] En todos los casos se debe realizar un seguimiento de al menos 2 años.[204]

4.3.7. 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.[205]

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 6 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 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

Calidad BAJA

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

isoniacida 6 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 2 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.[93]

4.3.8. Duración del efecto protector

El gran estudio europeo de la UICTER-IUATLD mostró un efecto significativo de la isoniacida para un seguimiento de 5 años.[190]

Calidad MODERADA

4.3.9. Impacto del tratamiento sobre la resistencia a isoniacida

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.[206]

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

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).[193]

Calidad BAJA

4.3.10. Adherencia al tratamiento de la infección latente

Todo paciente que recibe un régimen 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.

En el estudio de la UICTER-IUATLD el porcentaje de cumplimiento con las pautas de isoniacida de 3, 6 y 12 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).[190] Una RS que incluyó estudios en pacientes con infección por el VIH, mostró que un 70% a 75 de los pacientes completaron correctamente los 6 meses de tratamiento con isoniacida.[207]

Calidad BAJA

Una RS reciente de 78 estudios publicados entre 1997 y 2007 llegó a conclusiones diferentes. La adherencia al tratamiento fue 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 halló relación consistente entre las características de los pacientes, de los centros o de las medicaciones con la adherencia al tratamiento. Los temores de los pacientes ante posibles efectos adversos o a los controles analíticos en sangre se relacionaron con menores tasas de adherencia y con mayor aparición de clínica.[208]

Calidad BAJA

Las pautas con rifampicina, comparadas con isoniacida, presentaron mejores resultados de adherencia en estudios retrospectivos[208-209] y en un ECA[210] consiguiendo

Calidad BAJA

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

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%.[211] Un ECA posterior en niños mostró también adherencias superiores al tratamiento combinado de rifampicina e isoniacida (3 o 4 meses) en comparación a 9 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.[199]

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 6 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.[212]

Calidad BAJA

4.3.11. Toxicidad hepática por isoniacida

En el **Algoritmo 2** (**Anexo 4**) se presenta una propuesta para el manejo de una posible hepatotoxicidad durante el tratamiento de la infección latente con isoniacida.[158]

Un estudio realizado en la década de 1970 en 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 8/1.000 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%.[213] Una RS sobre los efectos hepáticos de la isoniacida mostró que en 200.000 pacientes

Calidad BAJA

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

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.[214]

4.3.12. Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la infección latente

Se han propuesto pautas más cortas a base de dos fármacos como alternativa a la pauta estándar (**Tabla 18**).

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 tuberculosis. 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 (179, 215).

4.3.12.1. Isoniacida con rifampicina

Una RS (5 ECA, 1.926 pacientes) comparó la pauta de isoniacida (6 a 12 meses) con la combinación con rifampicina

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

(3 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.[207]

Un ensayo casi-aleatorizado posterior en 926 niños mostró que la pauta combinada, administrada durante 3 o 4 meses, redujo la evolución clínico-radiológica a tuberculosis frente a la administración de isoniacida durante 9 meses.[199]

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 6 y 9 meses) redujo las notificaciones de casos de tuberculosis en los siguientes 5 años. La reducción de los casos notificados de tuberculosis se mantuvo con los regímenes más cortos (3 y 4 meses) que, además, mostraron un perfil de toxicidad general, y hepática especialmente, aceptable y comparable con las pautas de isoniacida en monoterapia.[210]

Calidad BAJA

4.3.12.2. 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 fueron 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.[217-218]

Calidad BAJA

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

4.3.12.3. Rifampicina

La pauta a base de rifampicina sola administrada durante 4 meses también es una alternativa aunque hay poca evidencia al respecto. Un ECA comparó las pautas de rifampicina (3 meses), isoniacida (6 meses), su combinación (3 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%).[219]

Calidad BAJA

En un ECA abierto se evaluó la seguridad de la rifampicina (4 meses) o la isoniacida (9 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.[210] Posteriormente, dos estudios de cohortes han descrito mejores tasas de adherencia y menor hepatotoxicidad con 4 meses de rifampicina respecto a los 9 meses de isoniacida.[209,220]

Calidad BAJA

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/día, máximo 600) durante seis meses. Tras 2 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.[221]

Calidad BAJA

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

4.4. Tratamiento de la infección probable (quimioprofilaxis primaria)

Pregunta 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 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 1 año.[222]

Calidad BAJA

La quimioprofilaxis primaria consiste en la administración de 300 mg/día de isoniacida en adultos y 5 mg/kg en niños, durante 8 a 12 semanas. Transcurrido este periodo se realiza una segunda prueba de la tuberculina y en caso de positividad se mantiene la pauta como tratamiento de infección latente. En caso de negatividad se suspende el tratamiento.[148,223]

Ante la ausencia de evidencia clara en nuestro entorno se administra habitualmente a los contactos de alto riesgo.

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 6 meses para 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.

FUERTE	En las personas con una prueba de la tuberculina positiva y un alto riesgo de desarrollar una tuberculosis, se recomienda administrar 9 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 (3 meses) o la rifampicina sola (4 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 4 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 9 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 (2 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 6 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 2 años) tras contacto con paciente bacilífero, se sugiere administrar isoniacida con suplementos de vitamina B_6.
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 2 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 8 a 12 semanas en niños con una edad inferior a 5 años, personas con infección por el VIH o con alteración del sistema inmunitario que han tenido contacto con pacientes con capacidad contagiosa.

4.5. 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?

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.[175, 224]

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

Calidad BAJA

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

puesto que los riesgos de la vacunación pueden superar a los beneficios.[225]

4.5.1. 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.[226] 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).[227]

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 1 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 signi-

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

ficativa 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).[228]

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 en los 5 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 10 veces superior en zonas de renta alta en comparación con las de renta baja.[229] 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.[230]

Calidad BAJA

4.5.2. Duración del efecto y revacunación

Una RS que incluyó 10 ECA o casi-aleatorizados, todos ellos realizados entre las décadas de 1930 y 1960, 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 clí-

Calidad BAJA

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

nicas de tuberculosis así como a que el tamaño y la calidad de los estudios fue también muy variable.[231]

Una RS que incluyó sólo estudios realizados en niños con una edad inferior a 1 año mostró que se mantenía el efecto protector para un seguimiento de más de 10 años. Se debe destacar que los resultados de los estudios que realizaron un seguimiento superior a 5 años, se basan en un número muy reducido de eventos.[228]

Calidad BAJA

Un gran estudio con más de 50.000 adolescentes y adultos jóvenes, realizado en Gran Bretaña en la década de 1950 con un seguimiento de 20 años, mostró un efecto protector durante los 2 y 10 primeros años pero que no fue significativo tras los 10 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.[232] 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.[233]

Calidad BAJA

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.[233,236]

Calidad BAJA

4.5.3. Vacunación en el personal sanitario

El personal sanitario presenta mayor riesgo de infección por *M. tuberculosis* comparado con otros trabajadores.[237] 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

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

que no ha sido probada la posible eficacia de la vacunación con BCG en adultos en esta circunstancia.[22,238]

4.5.4. Efectos adversos de la vacuna

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 1 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.[239-240]

Calidad BAJA

Aunque no se ha descrito que la vacuna tenga un potencial teratógeno, la vacunación en mujeres embarazadas se acostumbra a diferir tras el parto.

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.

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		

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

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 Koch). 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.

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

En tal caso, DEBE ACUDIR A SU MÉDICO. Podría ser tuberculosis. Cuanto 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.

¿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.

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

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.

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 2 a 3 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 de 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.

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

¿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. Ésta 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 (2 a 3 semanas, generalmente). No irá a trabajar ni 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

AAP:	*American Academy of Pediatrics*
ATS:	*American Thoracic Society*
BTS:	*British Thoracic Society*
CDC:	*Centres for Disease Control and Prevention*
DOTS (estrategia):	Terapia directamente observada de corta duración (*Directly Observed Therapy, Short-course*)
E:	Etambutol
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ERS:	*European Respiratory Society*
GPC:	Guía de Práctica Clínica
H:	Isoniacida
HR:	*Hazard Ratio*
IC:	Intervalo de confianza
IDR:	*Incidence density ratio*
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
RAR:	Reducción absoluta del riesgo
R:	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
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

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

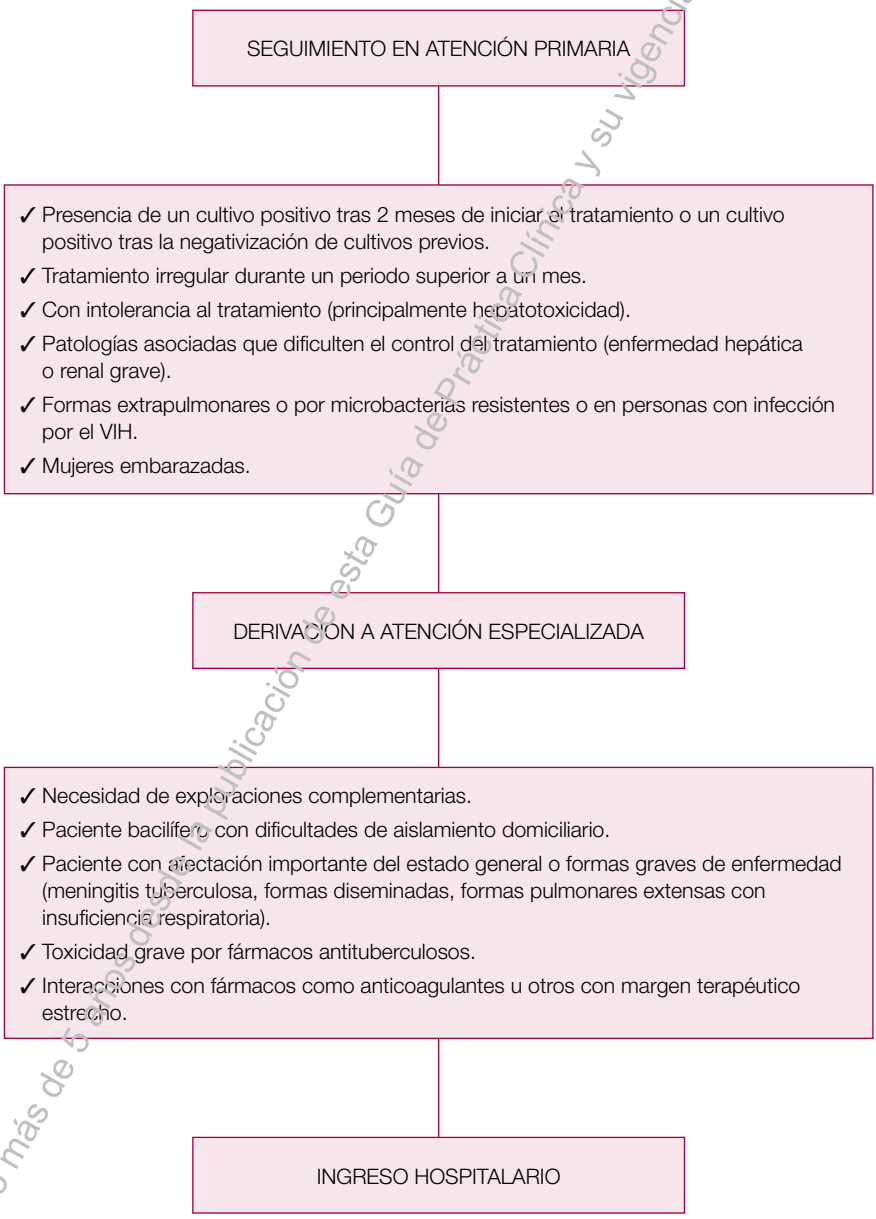
WHA:	Asamblea Mundial de la Salud (*World Health Assembly*)
Z:	Pirazinamida

Las unidades están expresadas acorde con el Sistema Internacional de Unidades.

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

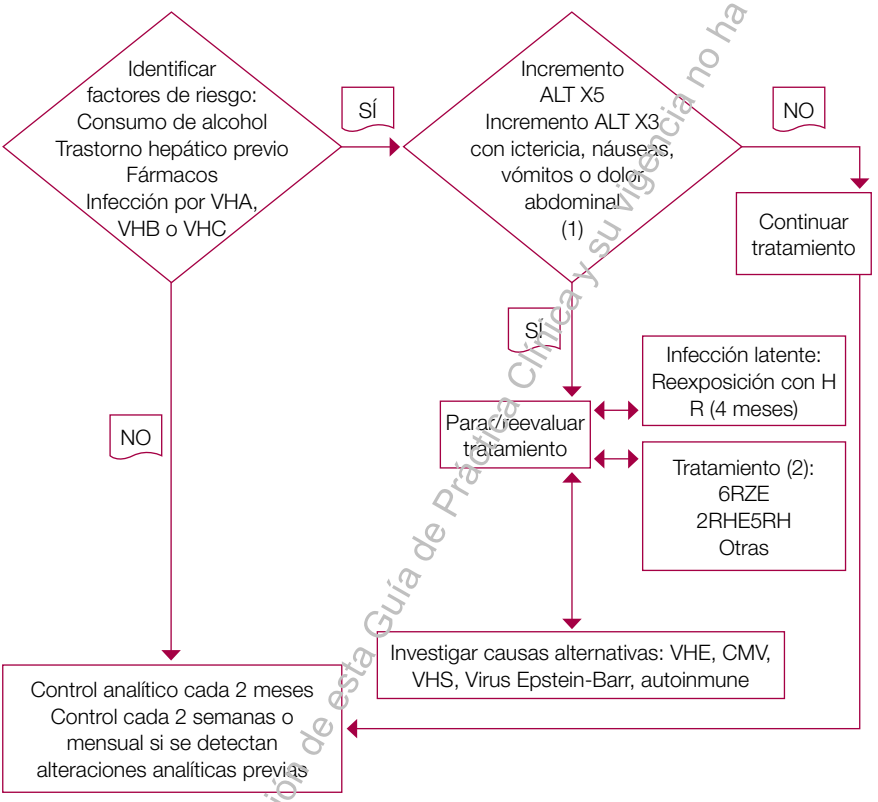
Anexo 4. Algoritmos de actuación

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



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.

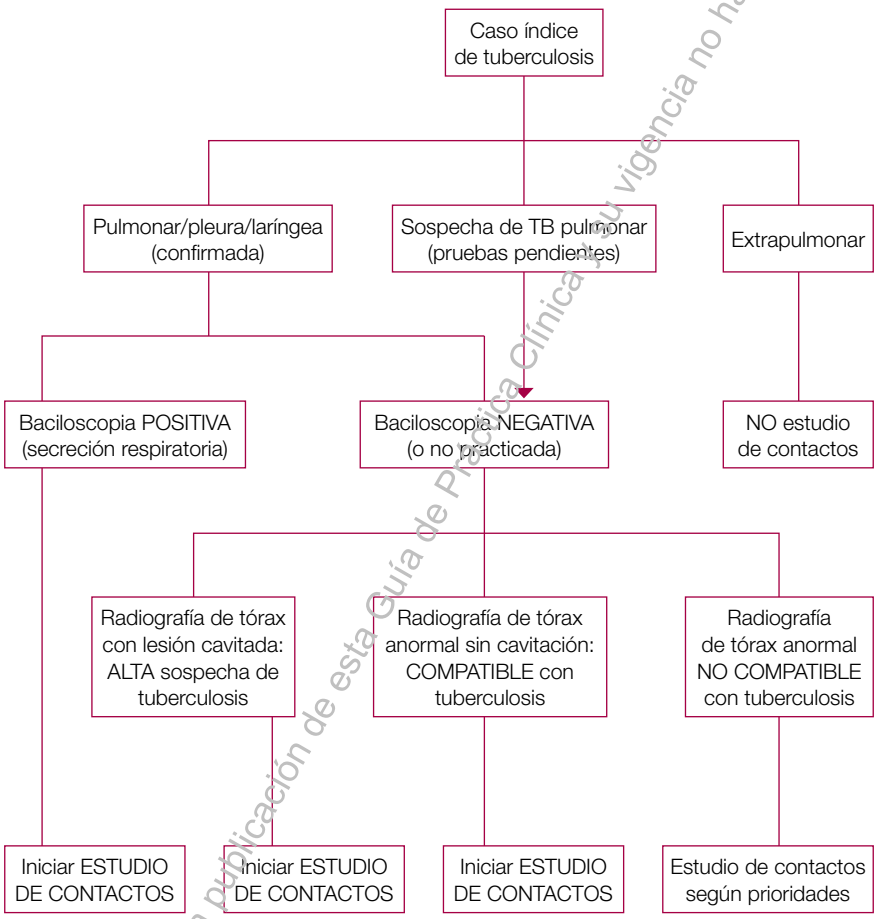
(2) Dependiendo de la gravedad de la toxicidad hepática, del fármaco sospechoso y de la sensibilidad, algunos de las pautas alternativas son:

- 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 fl uoroquinolona, cicloserina o un antituberculoso inyectable durante 12 a 18 meses.
- Pautas sin ningún fármaco hepatotóxico: pueden incluir estreptomicina, etambutol, una fl uoroquinolona 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 offi cial ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(8):935-52.[141]

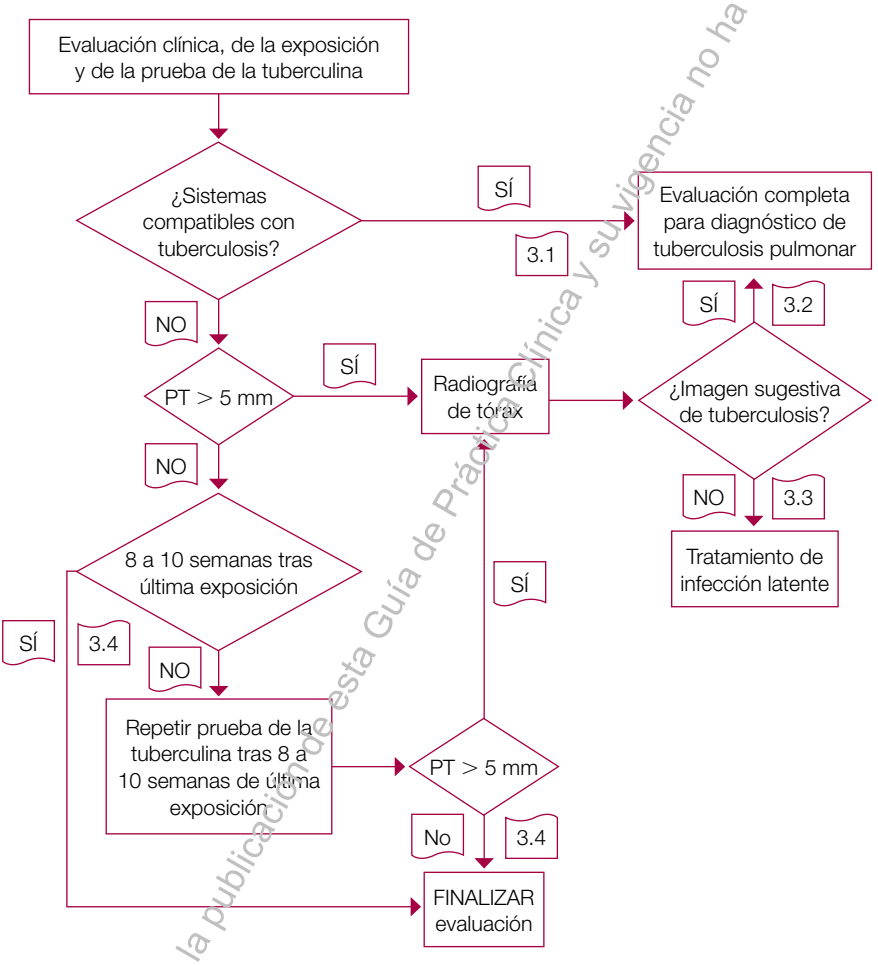
Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Algoritmo 3. Inicio del estudio convencional de contactos según la forma de la tuberculosis y la confirmación del diagnóstico



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 infeccín 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 si han pasado más de 8 semanas tras la última exposición o si una segunda prueba de la tuberculina es < 5 mm a las 8 semanasa de la última exposición.

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. Rodríguez E, Hernández G, Villarrubia S, Díaz O, Tello O. (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.

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

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. 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.
13. 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
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. Respiration. 1998;65(2):97-105.
19. 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.
20. 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.
21. 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
22. Long R, Ellis E, editores. 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

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

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest. 1991;99(1):92-7.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

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

35. 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.
36. 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.
37. Willcox PA, Benatar SR, Potgieter PD. Use of the flexible fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sputum-negative pulmonary tuberculosis. Thorax. 1982;37:598-601.
38. Chawla R, Pant K, Jaggi OP, Chandrashekhar S, Thukral SS. Fibreoptic bronchoscopy in smear negative pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1998;1:804-806.
39. Charoenratanakul S, Dejsomritrutai W, Chaiprasert A. Diagnostic role of fiberoptic bronchoscopy in suspected smear negative pulmonary tuberculosis. Respir Med. 1995;89(9):621-3.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Laven GT. Diagnosis of tuberculosis in children using fluorescence microscopic examination of gastric washings. Am Rev Respir Dis. 1977;115(5):743-9.
46. 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.
47. 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.

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

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocceta 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis: a systematic review with meta-analysis. Acta Trop. 2006;99(1):67-74.
69. 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.
70. 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.

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

71. 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.
72. 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.
73. WHO, IUATLD, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(3):213-5.
74. 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.
75. Alcaide F, Santín M. Tuberculosis multirresistente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26(Supl 13):54-60.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.

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

83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.

94. 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.
95. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. Eur Respir J. 2005;26(3):503-10.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Abba K, Sudarsanam TD, Grobler J, 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Chapman SJ, Davies RJ. Themanagement of pleural space infections. Respirology. 2004;9(1):4-11.
104. 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.
105. Jawahar MS, Rajaram K, Sivasubramanian S, Paramasivan CN, Kamaleideen 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.
106. 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.
107. Parthasarathy R, Sriram K, Santha T, Prabhakar R, Somasundaram PR, Sivasubramanian S. Short-course chemotherapy for tuberculosis

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

of the spine. A comparison between ambulant treatment and radical surgery - Ten-year report. J Bone Joint Surg Br. 1999;81(3):464-71.
108. 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.
109. 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.
110. Medical Research Council Report. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet. 1948;1:582-96.
111. Chotmongkol V. Treatment of tuberculosis meningitis with 6-month course of chemotherapy. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1991;22:372-374.
112. Alarcón F, Escalante L, Pérez Y, Banda H, Chacón G, Dueñas G. Tuberculous meningitis. Arch Neurol. 1990;47:1313-8.
113. 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.
114. 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.
115. Doganay M, Calanga S, Turgut H, Bakir M, Aygen B. Treatment of tuberculous meningitis in Turkey. Scand J Infect Dis. 1995;27: 135- 8.
116. Phuapradit P, Vejjajiva A. Treatment of tuberculous meningitis; role of short-course chemotherapy. Quarterly J Med. 1987;239:249-58.
117. Goel A, Pandya S K, Satoskar A R. Whither short-course chemotherapy for tuberculous meningitis? Neurosurgery. 1990;27:418-21.
118. Humphries M J, Teoh R, Lau J, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. Tubercle. 1990;71:161-8.
119. 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.
120. 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.
121. Sunakorn P, Pongparit S, WongrunS. Short course in tuberculous meningitis: a pilot trial. J Med Assoc Thai. 1980;63:340-5.

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

122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Reuter H, Burgess LY, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J South Afr. 2006;17:233-8.
128. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticoesteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. Clin Infec Dis. 1997;25:872-87.
129. Cox HS, Morrow M, Deutschmann PW. Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. BMJ. 2008;336(7642):484-7.
130. 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.
131. 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.
132. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (4):CD003343. DOI: 10.1002/14651858.CD003343.pub3.
133. 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.
134. 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.

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

135. Volmink J, Garner P. Systematic review of randomised controlled trials of strategies to promote adherence to tuberculosis treatment. BMJ. 1997;315:1403-6.
136. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: A controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc. 1993;40:185-90.
137. Jin BW, Kim SC, Shimao T. The impact of intensified supervisory activities on tuberculosis treatment. Tubercle Lung Dis. 1993;74:267-72.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. Lancet. 2000;355:1345-50.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Dom,inguez JA, García JM, Vidal R. Normativa SEPAR. Diagnós-

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

tico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2008; 44(10):551-66.
149. 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.
150. 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/
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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
158. 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.

159. 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.
160. Alsedà M, Jansà JM. Tractament de la tuberculosi. En: Direcció General de Salut Pública, editor. Protocol per a la prevenció i el control de la tuberculosi (Documents de vigilàcia epidemiològica;13). 2ª ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut; 2008. Pág. 18-19
161. 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
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. Millet JP, Orcau A, García de Olalla P, Casals M, Rius C, Caylá JA. Tuberculosis recurrence and its associated risk factors among success-

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

fully treated patients. J Epidemiol Community Health. 2009;63(10): 799-804.
171. 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.
172. 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.
173. 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 Association 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.
174. 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.
175. Grupo de Trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002;38(9): 441-451.
176. 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.
177. Fortun J, Martín-Dávila 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.
178. John Hopkins Hospital. Interdisciplinary clinical practice manual for Tuberculosis Control. 2001.
179. Blasco D, Carbó RM, González F, Momparler P, Peñuelas J A, Pérez E, et al. Guía para la vigilancia y el control de la tuberculosis. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat; 2007.
180. 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.
181. Salinas Carlos, Capelastegui A, Lander Altube, España PP, 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.

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

182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. Rose DN. Benefits of Screening for Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Arch Intern Med. 2000;160(10):1513-21.
186. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S221-S247.
187. US Department of Health and Human Services, editor. Contact investigation for tuberculosis. En: Self-Study Modules on Tuberculosis [internet]. Atlanta;1999. [Consultado el 19 de octubre de 2009]. Disponible en: http://www.cdc.gov/t5/education/ssmodules/pdfs/6.pdf
188. 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.
189. Cohn DL, El-Sadr W. Treatment of Latent TB Infection. En: Raviglione MC, editor. Reichman and Hershfield's Tuberculosis. A comprehensive, International Approach. 3ª ed. New York: Informa Health Care; 2006. p. 265-305.
190. 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.
191. Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. JAMA. 1986;255:1579-83.
192. 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.
193. 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.
194. 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.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia depende de la actualización y revisada.

195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004;114:1175-201.
203. Frieden T, Espinal M. What is the therapeutic effect and what is the toxicity of autituberculosis drugs? En: Frieden T, World Health Organization, editores. Toman's Tuberculosis.Case detection, treatment, and monitoring - questions and answers. 2ª ed. Geneva: World Health Organization 2004; 2004. p. 110-21.
204. 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.
205. 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.

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

206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. Page K R, Sifakis F, Montes de Oca R, Cromin W A, Doherty M C, et al. Improved Adhe-rence and Less Toxicity With Rifampin vs Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis. Arch Intern Med. 2006;166:1863-70.
210. 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.
211. Mc Nab BD, Marciniuk 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.
212. 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.
213. Kopanoff DE, Snider DE. Isoniazid-Related Hepatitis. Am Rev Respir Dis. 1978;117:991-1001.
214. Salpeter SR. Fatal Isoniazid-Induced Hepatitis. Its Risk During Chemoprophylaxis. West J Med. 1993;159:560-4.
215. 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.
216. Ormerod LP. Rifampin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. Arch Dis Child. 1998;78:169-71.
217. 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.
218. 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.
219. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong.

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

Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis 1992;145(1):36-41.
220. 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.
221. 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.
222. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review. Adv Tuberc Res. 1969;17:28-106.
223. 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.
224. Pereira S. BCG against tuberculosis: its protective effect and vaccination policies. Rev Saude Publica. 41[Suppl 1]. 2007.
225. 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.
226. 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.
227. Brewer TF. Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guerin Vaccine: A Meta-Analysis of the Literature. Clin Infect Dis. 2000;31(s3):S64-S67.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. Sterne JAC, Rodrigues LC, Guedes N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuberc Lung Dis. 1998;2(3):200-7.

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

232. 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.
233. Barreto M, Pereira S, Ferreira A. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. J Pediatr (Rio J). 2006;82[3]: S45-54.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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.
238. 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
239. 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.
240. 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.

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