



# Coinfección TB/VIH: Guía Clínica

VERSIÓN ACTUALIZADA – 2010



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



*Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud*

# Coinfección TB/VIH: Guía Clínica

VERSIÓN ACTUALIZADA – 2010



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**

*Oficina Regional de la*  
Organización Mundial de la Salud



**USAID**  
DEL PUEBLO DE LOS ESTADOS  
UNIDOS DE AMÉRICA

## **Biblioteca Sede OPS - Catalogación en la fuente**

Organización Panamericana de la Salud.  
Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Versión actualizada – 2010  
Washington, D. C.: OPS, © 2010.

ISBN 978-92-75-33156-9

### I Título

1. INFECCIONES POR VIH - complicaciones
2. TUBERCULOSIS - etiología
3. SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA - complicaciones
4. INFECCIONES OPORTUNISTAS RELACIONADAS CON SIDA -  
prevención y control
5. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
6. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

NLM WC 503.5

Las solicitudes de traducción o reproducción de esta guía deben dirigirse al Servicio Editorial del Área Gestión de Conocimientos y Comunicación. Cualquier otra solicitud debe ser dirigida al Área de Vigilancia de la Salud, Prevención y Control de Enfermedades, Proyecto de Enfermedades Transmisibles.

Organización Panamericana de la Salud  
525 Twenty-third Street, N.W.  
Washington, D.C 20037, EE.UU

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen los datos que contiene no implica, de parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la consideración jurídica de ninguno de los países, territorios, ciudades o zonas citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos.

# TABLA DE CONTENIDOS

---

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	ix
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b> .....	xi
<b>GLOSARIOS DE TÉRMINOS</b> .....	xiii
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	xvii

## **CAPÍTULO I**

<b>Tuberculosis y VIH: Conceptos básicos</b> .....	1
1.1 Tuberculosis.....	1
1.1.1 Epidemiología.....	1
1.1.2 Etiología.....	1
1.1.3 Transmisión.....	2
1.1.4 Patogénesis e inmunología.....	2
1.2 Infección por VIH y sida.....	5
1.2.1 Epidemiología.....	5
1.2.2 Etiología.....	6
1.2.3 Transmisión.....	6
1.2.4 Patogénesis e inmunología.....	7
1.3 Coinfección TB/VIH.....	9

## **CAPÍTULO II**

<b>Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en personas con VIH</b> ....	11
2.1 Manifestaciones clínicas.....	11
2.2 Diagnóstico bacteriológico.....	12
2.2.1 Baciloscopia.....	12
2.2.2 Cultivo.....	13
2.2.3 Pruebas de sensibilidad a drogas (PSD).....	15
2.3 Diagnóstico radiológico y otros métodos.....	17
2.4 Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva....	19
2.5 Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa.....	20
2.6 Diagnóstico diferencial de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa.....	21

## **CAPÍTULO III**

### **Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar asociada a VIH ----- 25**

3.1	Tuberculosis ganglionar -----	26
3.1.1	Manifestaciones clínicas -----	26
3.1.2	Diagnóstico-----	27
3.1.3	Diagnóstico diferencial-----	27
3.2	Tuberculosis pleural -----	30
3.2.1	Manifestaciones clínicas -----	30
3.2.2	Diagnóstico-----	31
3.2.3	Diagnóstico diferencial-----	31
3.3	Tuberculosis abdominal -----	34
3.3.1	Manifestaciones clínicas -----	34
3.3.2	Diagnóstico-----	35
3.3.3	Diagnóstico diferencial-----	35
3.4	Tuberculosis pericárdica -----	37
3.4.1	Manifestaciones clínicas -----	37
3.4.2	Diagnóstico-----	37
3.4.3	Diagnóstico diferencial-----	37
3.4.4	Tratamiento -----	38
3.5	Tuberculosis miliar o diseminada -----	38
3.5.1	Manifestaciones clínicas -----	39
3.5.2	Diagnóstico-----	39
3.5.3	Diagnóstico diferencial-----	39
3.6	Tuberculosis meníngea-----	40
3.6.1	Manifestaciones clínicas -----	40
3.6.2	Diagnóstico-----	41
3.6.3	Diagnóstico diferencial-----	41
3.6.4	Tratamiento -----	42

## **CAPÍTULO IV**

### **Diagnóstico de infección por VIH en pacientes con tuberculosis - 47**

4.1	Diagnóstico por laboratorio de la infección por VIH -----	47
4.2	Consejería y pruebas de VIH en pacientes con tuberculosis-----	50
4.3	Diagnóstico de sida -----	54

## **CAPÍTULO V**

<b>Tratamiento de la tuberculosis en personas con VIH</b> -----	57
5.1 Generalidades -----	57
5.1.1 Definiciones de caso de tuberculosis-----	57
5.1.2 Categorías de pacientes con TB para su registro al momento del diagnóstico-----	59
5.2 Regímenes de tratamiento antituberculoso -----	60
5.3 Seguimiento del tratamiento antituberculoso-----	62
5.3.1 Evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes nuevos con TB pulmonar y VIH-----	63
5.3.2 Evaluación de los pacientes con TB pulmonar y VIH en retratamiento-----	65
5.3.3 Categorías de pacientes con TB para su registro como resultados de tratamiento-----	66
5.4 Identificación y manejo de los efectos adversos de los medicamentos antituberculosos -----	67
5.5 Manejo de las reacciones alérgicas -----	70
5.6 Manejo de la hepatitis medicamentosa-----	72
5.7 Tratamiento del paciente con enfermedad hepática previa -----	73
5.8 Tratamiento del paciente con insuficiencia renal-----	74
5.9 Manejo del paciente con tuberculosis que no mejora con tratamiento antituberculoso-----	75
5.10 Micobacterias no tuberculosas -----	75
5.11 Indicación de tratamiento por sospecha de tuberculosis sin confirmación en personas con VIH gravemente enfermas -----	77
5.12 Profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) -----	78

## **CAPÍTULO VI**

<b>Tratamiento con antirretrovirales en un paciente con tuberculosis</b> ----	79
6.1 Generalidades de la terapia con ARV-----	79
6.2 Selección del régimen de tratamiento con ARV de primera línea en una persona con VIH y tuberculosis-----	83
6.3 Determinación del momento apropiado para comenzar ARV en una persona con VIH en tratamiento antituberculoso-----	84
6.4 Interacciones entre medicamentos antituberculosos y ARV-----	84

6.5	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)-----	85
6.6	Cambios en la terapia con ARV cuando la tuberculosis se manifiesta durante el tratamiento con ARV -----	87
6.7	Selección del régimen de tratamiento con ARV apropiado en mujeres embarazadas con tuberculosis-----	90
6.8	Selección del tratamiento con ARV en personas con coinfección por VHB y VHC-----	90
6.9	Tratamiento y atención integral para usuarios de drogas inyectables (UDI) y de otro tipo -----	92
6.10	Manejo de la toxicidad por tratamiento con ARV y tratamiento anti-TB-----	93

## **CAPÍTULO VII**

### **Tuberculosis resistente a medicamentos antituberculosos**

	<b>en personas con VIH</b> -----	97
7.1	Antecedentes -----	97
7.2	Manejo de la coinfección VIH y la TB-MR -----	98
7.3	Determinar la prevalencia de la resistencia a los medicamentos antituberculosos en los pacientes infectados por el VIH -----	99
7.4	Planificación conjunta de las actividades TB/VIH-----	99
7.5	Diagnóstico de la TB-R en pacientes infectados por el VIH-----	100
7.6	Tratamiento de la TB-R en pacientes infectados por el VIH-----	102
7.7	Seguimiento y monitoreo del tratamiento de la TB-R/MR-----	108
7.8	Tratamiento preventivo con trimetoprim/sulfametoxazol-----	109
7.9	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria-----	109
7.10	Manejo de la coinfección VIH y la TB-XR-----	110
7.11	Control de infecciones -----	111

## **CAPÍTULO VIII**

	<b>Tuberculosis y VIH en la niñez</b> -----	113
8.1	Generalidades -----	113
8.2	Patogénesis-----	113
8.3	Manifestaciones clínicas -----	114
8.4	Diagnóstico -----	114
	8.4.1 Diagnóstico de TB en la niñez-----	114

8.4.1.1	Prueba de la tuberculina (PPD)-----	115
8.4.1.2	Baciloscopia y cultivo -----	117
8.4.1.3	Radiografía de tórax -----	117
8.4.2	Diagnóstico de la infección por VIH en la niñez-----	118
8.4.3	Diagnóstico diferencial-----	119
8.5	Tratamiento-----	120
8.5.1	Tratamiento de la tuberculosis en niños con VIH-----	120
8.5.2	Tratamiento de la infección por VIH en la niñez -----	121
8.5.2.1	Inicio de la terapia antirretroviral-----	121
8.5.2.2	Regímenes de TARV de primera línea recomendados para lactantes y niños-----	122
8.6	Profilaxis de la enfermedad tuberculosa -----	122
8.7	Consideraciones sobre formas resistentes de tuberculosis-----	123
8.8	Profilaxis con TMP/SMX en la niñez con la coinfección TB/VIH-----	124

## **CAPÍTULO IX**

### **Prevención de la tuberculosis en personas con VIH**

	<b>y control de infecciones</b> -----	125
9.1	Rol de la BCG en la prevención de la tuberculosis en personas con VIH-----	125
9.2	Terapia preventiva con isoniacida -----	126
9.3	Control de infecciones por TB en la era del VIH-----	127
9.3.1	Medidas de control administrativas-----	128
9.3.2	Medidas de control ambientales-----	130
9.3.3	Protección respiratoria personal-----	132

## **CAPÍTULO X**

### **Prevención del VIH en el paciente con tuberculosis**-----

10.1	Las prácticas sexuales-----	135
10.2	Uso de drogas inyectables -----	137
10.3	Tamizaje de donantes y productos sanguíneos-----	137
10.4	Prevención de la transmisión maternoinfantil-----	137
10.5	Medidas de bioseguridad en los establecimientos de salud y profilaxis postexposición-----	138



## **CAPÍTULO XI**

### **Prevención y tratamiento de otras condiciones**

<b>en el paciente TB/VIH</b> .....	139
11.1 Infecciones de transmisión sexual (ITS) .....	139
11.2 Problemas de la piel .....	144
11.3 Problemas de la cavidad bucal .....	144
11.4 Problemas gastrointestinales .....	145
11.5 Otros problemas respiratorios .....	145
11.6 Problemas neurológicos .....	146
11.7 Prevención de infecciones oportunistas .....	147

<b>ANEXO 1</b> .....	149
----------------------	-----

<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	151
---------------------------	-----

# AGRADECIMIENTOS

---

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) agradece de manera muy especial al Dr. Rolando Cedillos de El Salvador, por haber liderado y coordinado la elaboración de esta guía.

OPS agradece también los valiosos aportes y sugerencias de las siguientes personas, la mayoría participantes de una reunión internacional de expertos en TB/VIH que se realizó en Ciudad de Guatemala, el 30 y 31 de julio de 2007, y donde se discutió y analizó una versión inicial:

Dr. Henry Alfaro – El Salvador

Dra. Mónica Alonso – OPS

Dr. Eduardo Arathoon – Guatemala

Dra. Lucrecia Castillo – USAID  
Guatemala

Dra. Mirtha del Granado – OPS

Dr. Mario Espinoza – Nicaragua

Dra. Bertha Gómez – OPS Colombia

Dra. Martha González – Proyecto TB  
CAP

Dra. Yasmín Guzmán – República  
Dominicana

Dra. Leda Jamal – Brasil

Dr. Edmundo López – Panamá

Dra. Georgina López – Costa Rica

Dr. Rafael López – OPS

Dr. Rafael Mazín – OPS

Dr. Carlos Mejía – Guatemala

Dr. Salomón Monroy – El Salvador

Dra. Elsa Palou – Honduras

Dr. Guillermo Porras – Nicaragua

Dr. Edwin Quiñonez – Guatemala

Dr. Javier Romo – México

Dr. Néstor Sosa – Panamá

Dr. Miguel Arturo To – Guatemala

Dr. José Zelaya – Guatemala

Asimismo, se agradece a los programas de control de Tuberculosis y VIH de El Salvador, Guatemala, Nicaragua y Panamá que contribuyeron a su desarrollo, en el marco de un proyecto TB/VIH para América Central de TBCAP (*Tuberculosis Coalition for Technical Assistance*). Gracias a este proyecto —financiado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID)— fue posible la elaboración y publicación original de la guía.

La actualización de la guía fue coordinada igualmente por el Dr. Rolando Cedillos, quien con el apoyo del Proyecto Regional VIH-

Sida para Centroamérica SICA/SISCA/BM y OPS realizó una segunda reunión internacional de expertos en Ciudad de Panamá el 8 y 9 de abril de 2010. En ella se discutieron e incluyeron modificaciones. OPS agradece los aportes de los participantes de dicha reunión:

Dra. Leda Jamal – Brasil

Dr. Edmundo López – Panamá

Dra. Georgina López – Costa Rica

Dra. Elsa Palou – Honduras

Dr. Javier Romo – México

Dra. Mónica Thormann – API

Dra. Elizabeth Rodríguez – SICA/  
SISCA/BM

Dra. Yira Ibarra – Panamá

Dr. Rigoberto Villareal – Panamá

Dra. Mirtha del Granado – OPS

Dr. Rafael López – OPS

Dr. Omar Sued – OPS

De igual manera se agradecen los aportes posteriores de los Drs. Raúl González y Cleophas D’Auvergne.

La edición y publicación de esta guía actualizada ha sido financiada por USAID.

# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

ADA	Adenosin diaminasa
ARV	Antirretrovirales
BAAR	Bacilos ácido alcohol resistentes
BCG	Bacilo Calmette Guerin (vacuna contra la TB)
BK	Baciloscopia
CAAF	Citología por aspiración con aguja fina
CMV	Citomegalovirus
DNA	Ácido dexosirribonucleico
DHL	Deshidrogenasa láctica
INNTI	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa
INTI	Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa
IP	Inhibidor de proteasa
ITS	Infección de transmisión sexual
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LGP	Linfadenopatía generalizada persistente
LOV	Leucoplasia oral vellosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
MAC	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i> (una de las micobacterias atípicas)
NIL	Neumonitis intersticial linfoide
PCP	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
PPD	Derivado proteínico purificado (prueba de tuberculina)
PSD	Pruebas de sensibilidad a drogas
RNA	Ácido ribonucleico
RTL	Recuento total de linfocitos
RxT	Radiografía de tórax
Sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SR	Sintomático respiratorio

SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculosis
TBP	Tuberculosis pulmonar
TBE	Tuberculosis extrapulmonar
TBR	Tuberculosis resistente a medicamentos antituberculosos
TB-MR	Tuberculosis multirresistente
TB-XR	Tuberculosis extensamente resistente
TMP-SMX	Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazole)
TPI	Terapia preventiva con isoniacida
UDI	Usuario de drogas inyectables
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

# GLOSARIO DE TÉRMINOS

---

Abandono	Paciente con tuberculosis que interrumpió el tratamiento por más de un mes
Bactericida	Tratamiento que mata las bacterias
Bacteriostático	Tratamiento que detiene el crecimiento bacteriano
Caso nuevo	Paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o solo lo recibió por menos de 4 semanas
Coinfección TB/ VIH	Persona que vive con VIH y padece la enfermedad tuberculosa activa
Consejería	Proceso a través del cual un proveedor de servicios de salud y un paciente/cliente dialogan para explorar e identificar circunstancias de riesgo del paciente, conocer los desafíos para el cambio de comportamiento deseables y favorecer la toma de decisiones estableciendo metas
Desensibilización	Manera de superar la hipersensibilidad de un paciente a un medicamento re-exponiéndolo gradualmente a éste
Enfermedad tuberculosa activa	Persona con los síntomas de la enfermedad por <i>M. tuberculosis</i> (tos, fiebre, pérdida de peso), infeccioso (en el caso de TB pulmonar y laríngea), que en la enfermedad pulmonar usualmente tiene una radiografía de tórax anormal y baciloscopia y/o cultivo de esputo positivos y que requiere tratamiento con por lo menos cuatro medicamentos. Puede tener una prueba de tuberculina positiva, no obstante, ella no diagnostica la enfermedad por sí sola (ver infección tuberculosa latente)

Exudado	Líquido con un alto contenido de proteínas (>3g/dl) y células inflamatorias en un espacio o compartimiento corporal
Falso negativo	Un resultado negativo cuando el verdadero resultado es en realidad positivo
Falso positivo	Un resultado positivo cuando el verdadero resultado es en realidad negativo
Fracaso	Paciente con tuberculosis que después de cinco meses de tratamiento sigue presentando o vuelve a presentar una baciloscopia positiva. También se dice del paciente con baciloscopia negativa antes de iniciar la terapia, que se positiviza después del segundo mes de tratamiento
Hemoptisis	Tos productiva de esputo con sangre
Hipersensibilidad	Reacción inmunológica a una pequeña cantidad de medicamento o antígeno. Ej: prueba de tuberculina
Infección tuberculosa latente	Persona asintomática infectada con <i>M. tuberculosis</i> no infecciosa, con radiografía normal y baciloscopia de esputo negativa, que frecuentemente tiene una prueba de tuberculina positiva y que con terapia preventiva con isoniacida puede evitar la enfermedad tuberculosa activa (ver enfermedad tuberculosa activa)
Micobacterias atípicas	Micobacterias no tuberculosas
Periodo de ventana	El tiempo que transcurre desde la infección por VIH hasta que los anticuerpos son detectables y se revelan con una prueba positiva (reactiva). Dura de 3 semanas a 6 meses

Periodo de incubación	El tiempo que transcurre desde la infección por VIH hasta que aparecen los síntomas del sida. Dura de 6 a 10 años
Recaída	Paciente que, habiendo sido declarado curado de una TB de cualquier forma después de un ciclo completo de quimioterapia, presenta esputo positivo
Sintomático respiratorio	Persona con tos de más de 15 días de evolución
Trasudado	Líquido de bajo contenido de proteínas (<3 g/dl) en un espacio o compartimiento corporal
Tratamiento empírico	Tratamiento para una enfermedad específica sin confirmación por exámenes de laboratorio





# INTRODUCCIÓN

---

## ELABORACIÓN DE LA GUÍA

La contribución de la Región de las Américas a la carga mundial de tuberculosis es apenas el 4% de todas las formas de la enfermedad, pero las Américas es la segunda región del mundo con la mayor incidencia estimada de coinfección TB/VIH. Las estimaciones para 2009 mostraban 24.000 casos de TB/VIH. Esto ocurre en una región donde se han logrado grandes avances en la prevención y el control de la tuberculosis, así como en el acceso al tratamiento anti-retroviral, y donde en el año 2009 se constató que solo el 6% de los casos estimados de TB/VIH fueron reportados. Indiscutiblemente, la poca familiaridad de los clínicos con las manifestaciones de TB en la persona con VIH, las dificultades diagnósticas tanto de las formas pulmonares como extrapulmonares, así como la complejidad de su tratamiento concomitante, contribuyen a una inaceptable morbilidad y mortalidad atribuible a la coinfección TB/VIH.

Se hace necesaria una acción coordinada para el diagnóstico, atención y tratamiento. En la mayoría de los lugares, sin embargo, estos servicios siguen siendo ofrecidos por programas independientes y a menudo con una atención fragmentada que da lugar a resultados subóptimos. La colaboración entre los programas de tuberculosis y de VIH para la integración del cuidado y tratamiento de ambas infecciones es una estrategia que mejora el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con ambas enfermedades.

En respuesta a esta situación y en el marco de las doce actividades de colaboración TB/VIH (ver anexo 1) que el Programa Regional de Tuberculosis conjuntamente con el Proyecto Regional de VIH de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) promueven y apoyan en su implementación, se propuso elaborar —con perspectiva de salud pública—, una guía con el fin de proporcionar al clínico, ya sea

en su práctica cotidiana o en su proceso de formación, herramientas para enfrentar el binomio de manera integral y que asegure la calidad y continuidad de la atención para lograr menos morbilidad y mortalidad por tuberculosis y VIH.

## **DESTINATARIOS**

Esta es una guía clínica para los países de Latinoamérica y el Caribe. Está dirigida fundamentalmente a médicos, enfermeras y otros trabajadores de salud del segundo y tercer nivel de atención que confrontan a diario los retos asistenciales de la coinfección TB/VIH. Ellos podrán beneficiarse de un texto que recoge con simetría ambas enfermedades, así como la información pertinente para un manejo clínico adecuado, teniendo presente el principio de “dos enfermedades, un solo paciente”.

Esta guía pretende también ser de utilidad para los encargados de programas de prevención y control de ambas enfermedades, ya que comprender las dificultades que confrontan los clínicos ayudará a que se produzca la indispensable profundización de la colaboración entre ellos y los respectivos programas, lo que redundará en beneficio de los pacientes con ambas condiciones.

## **PROCESO INICIAL DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA**

En el año 2007, el Programa Regional de Tuberculosis de la OPS contrató como consultor a un experto regional en coinfección TB/VIH para elaborar un borrador basado en un bosquejo y estructura de contenidos previamente acordados. Este borrador circuló por vía electrónica entre un grupo de expertos regionales en coinfección TB/VIH para sus aportes y observaciones.

## **REUNIONES DE EXPERTOS EN COINFECCIÓN TB/VIH Y FINALIZACIÓN DE LA GUÍA**

En julio de 2007, el Programa Regional de Tuberculosis de la OPS en Washington D.C. convocó a una Primera Reunión de Expertos en TB/VIH en Ciudad de Guatemala para realizar la revisión final del borrador y producir una guía clínica práctica de diagnóstico y manejo de la tuberculosis en personas con VIH. Esta primera versión de la guía denominada “Coinfección TB/VIH: Guía Clínica” fue publicada en forma electrónica el año 2008.

En abril de 2010 el Programa Regional de Tuberculosis de la OPS convocó a una Segunda Reunión de Expertos en TB/VIH en Ciudad de Panamá para realizar la revisión y actualización de un borrador basado en la guía original, pero con modificaciones en su estructura a la luz de nuevas recomendaciones para el manejo de la TB y el VIH. Con base en los resultados de esa segunda reunión y posteriores contribuciones, se preparó la actualización de este documento.

El producto de este proceso es un trabajo de síntesis y de consenso. No ha sido posible incluir todo lo que se sabe acerca de la coinfección TB/VIH, y tampoco se busca contestar lo que no se sabe; solo se trata de priorizar la necesidad del proveedor de atención de contar con una herramienta práctica para el abordaje diagnóstico y terapéutico.

### **RECOMENDACIONES**

Las recomendaciones de esta guía son actuales y reflejo de las guías para el manejo de la TB y el VIH de OPS y OMS ya publicadas. Todas son de fácil e íntegro acceso a través de internet. La bibliografía que se ofrece al final del texto debe servir y orientar a aquellos interesados en ahondar sus conocimientos, así como en la búsqueda

de evidencia que respalda las prácticas clínicas aquí sugeridas por el grupo de expertos.

## **POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS**

Todos los expertos firmaron una Declaración de Intereses utilizando el formato de OPS/OMS. Ningún experto declaró conflicto de interés alguno. Estas declaraciones se encuentran en poder del Programa Regional de TB de OPS.

## **REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA**

La OPS revisará y actualizará este documento cada tres años o según sea necesario cuando nueva evidencia clínica, regímenes de tratamiento o pruebas diagnósticas estén disponibles.

# Tuberculosis y VIH: Conceptos básicos

## 1.1 TUBERCULOSIS

### 1.1.1 Epidemiología

Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*. El número estimado de nuevos casos de tuberculosis en 2009 fue de 9.4 millones, con 1.3 defunciones, y 1.1 millones de casos de coinfección TB/VIH, de los cuales 400.000 fallecieron. El 92% de los casos de enfermedad tuberculosa están en los países en desarrollo, predominantemente en Asia y África.

A pesar de los avances logrados, en la Región de las Américas la tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud pública. Se estima que en 2009 hubo 270.000 casos de TB de todas las formas y 20.000 muertes por esta causa (excluyendo VIH), la mayoría de ellas evitables. La notificación de los países para el mismo año fue de 191.300 nuevos casos de TB de todas las formas, y 110.598 de TB pulmonar BK+, con tasas de 21 y 12 por 100.000 habitantes, respectivamente. Esto representó el 70% de los nuevos casos estimados evidenciándose una brecha entre la notificación y estimación.

El 77% de los casos notificados de TB pulmonar BK+ en 2009 afectó a población menor de 54 años de edad con predominio del sexo masculino (1.8 hombres por 1 mujer).

En el año 2009 el 65% de la notificación de casos nuevos se concentró en cuatro países de la Región: Brasil, Perú, Haití y México.

### 1.1.2 Etiología

La tuberculosis es una infección bacteriana crónica causada principalmente por el *Mycobacterium tuberculosis* y ocasionalmente por

el *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canetti* y *Mycobacterium bovis*. Se caracteriza por producir una reacción de hipersensibilidad mediada por células y granulomas en los tejidos afectados.

El bacilo de la tuberculosis, *M. tuberculosis*, es un aerobio estricto que como todas las micobacterias se distingue por sus lípidos de superficie que lo hacen resistente a la decoloración por el ácido-alcohol de ciertas tinciones, razón por la que se lo conoce también como bacilo ácido alcohol resistente (BAAR).

### 1.1.3 Transmisión

La tuberculosis se transmite a través del aire cuando personas con tuberculosis pulmonar o de las vías respiratorias tosen, hablan, cantan, escupen o estornudan. Esto produce núcleos de microgotas menores a 5 micras que contienen bacilos tuberculosos y que son inhaladas por personas en contacto con el enfermo. La tuberculosis por *M. bovis* se produce por ingestión de leche o productos lácteos no pasteurizados provenientes de ganado enfermo. La tuberculosis extrapulmonar, con excepción de la laríngea, no se considera transmisible.

### 1.1.4 Patogénesis e inmunología

La infección primaria por *M. tuberculosis* comienza cuando una persona inhala núcleos de microgotas (aerosoles) en el aire que contienen microorganismos y que por su tamaño logran evadir las defensas de los bronquios penetrando hasta los alvéolos. Ahí, los bacilos son ingeridos por los macrófagos alveolares que los transportan a los ganglios regionales. Cuando la infección no es contenida a ese nivel, los bacilos pueden llegar a la sangre y diseminarse. La mayor parte de las lesiones pulmonares o de diseminación cicatrizan volviéndose focos de futura potencial reactivación. La infección primaria produce una respuesta inflamatoria inespecífica que es usualmente asintomática, pero si ocurre diseminación ésta puede resultar en tuberculosis miliar o meníngea potencialmente mortal, particularmente en lactantes y niños pequeños.

Aproximadamente después de dos a diez semanas de la infección primaria aparece una lesión primaria demostrable mediante rayos X, y se completa una respuesta de hipersensibilidad mediada por células en el huésped que puede comprobarse por la prueba de tuberculina o PPD (derivado proteínico purificado). Desde el punto de vista inmunológico, los linfocitos entran a las áreas de infección elaborando interleucinas, linfocinas y otros factores quimiotácticos que atraen monocitos que se convierten en macrófagos y posteriormente en histiocitos, los cuales —como parte de la reacción inflamatoria— se organizan en granulomas. Las micobacterias pueden persistir dentro del granuloma por años pero impedidas de multiplicarse y diseminarse. Las lesiones granulomatosas calcifican dejando a veces una lesión residual visible en la radiografía de tórax. La combinación de una lesión pulmonar periférica y un ganglio parahiliar calcificado es lo que se conoce como el complejo de Ghon.

En cuanto al periodo de incubación de la tuberculosis, la mayor parte de las personas inmunocompetentes (90%) contienen la infección primaria y no desarrollan la enfermedad. Estas personas pueden permanecer infectadas pero asintomáticas toda la vida, y sin transmitir el microorganismo a otros. Del 10% que desarrolla la enfermedad tuberculosa, 5% lo hace por progresión de la infección primaria y el otro 5% después de la infección primaria por reactivación, en más de la mitad de los casos antes de transcurridos los dos años de haberse producido la primoinfección. La enfermedad tuberculosa se produce también por reinfección, es decir, una nueva infección que abruma la capacidad de contención del sistema inmune. En estos casos la reacción inmune del paciente resulta en una lesión patológica que característicamente es localizada y a menudo presenta destrucción extensa de tejidos y cavitación. El riesgo de enfermedad es máximo en los niños menores de 5 años, se reduce hacia el final de la infancia y vuelve a elevarse en los adultos jóvenes, ancianos y personas inmunosuprimidas (sida, colagenopatías, etc.) o con enfermedades debilitantes (alcoholismo, insuficiencia renal crónica, cáncer, diabetes, etc.).



Siendo la tuberculosis causada por una bacteria aerobia estricta, la tuberculosis pulmonar es más frecuente que la extrapulmonar, con un 80 y 20%, respectivamente. Entre la población general, la tuberculosis extrapulmonar afecta con más frecuencia a los niños y a las personas con VIH. También en ellos la tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente.

<b>Resultados de la infección primaria</b>	
➡	<b>No enfermedad</b> Prueba de tuberculina positiva (90% de los casos)
➡	<b>Reacciones de hipersensibilidad</b> Ej: eritema nodoso
<b>Infección primaria</b>	
➡	<b>Complicaciones pleurales y pulmonares</b> Ej: neumonía tuberculosa derrame pleural
➡	<b>Enfermedad diseminada</b> Ej: linfadenitis meningitis pericarditis miliar
<b>Enfermedad tuberculosa por reactivación o reinfección</b>	
➡	<b>TB pulmonar</b> Cavernas infiltrados apicales fibrosis
➡	<b>TB extrapulmonar</b>
<b>Común</b> Derrame pleural Linfadenopatías SNC (meningitis, tuberculomas) Pericarditis Abdominal (ileocecal, peritoneal) Huesos y articulaciones	<b>Menos común</b> Empiema Epididimitis, orquitis Tubo-ovárica, endometrio Renal Suprarrenales Piel

## 1.2 INFECCIÓN POR VIH Y SIDA

### 1.2.1 Epidemiología

Hacia 2009, 33.3 millones de personas en todo el mundo estaban infectadas con VIH y 1.8 millones murieron de sida ese año. La región más afectada del mundo es el África subsahariana, seguida del Caribe.

La epidemia del VIH en Latinoamérica y el Caribe es amplia y diversa. En 2009 se estimaron unos 92.000 nuevos casos de VIH y 58.000 muertes debidas a sida en Latinoamérica, donde la epidemia se ha estabilizado. Por su parte, la mayoría de los países del Caribe han mostrado estabilización o disminución en la prevalencia del VIH. En 2009, en la subregión caribeña se estimó una prevalencia del VIH en adultos de 1.0%, con aproximadamente 17.000 infecciones nuevas durante ese año. En el Caribe, el sida es una de las principales causas de muerte entre adultos de 25 a 44 años de edad.

Un conjunto común de factores contextuales contribuye a la transmisión del VIH en la Región, entre los cuales se destacan la pobreza, la desigualdad de género y económica, la migración, la homofobia, el estigma y la discriminación. El sexo sin protección entre hombres es un factor clave en la epidemia del VIH de muchos países latinoamericanos. Aunque en el Caribe se ha realizado poca investigación entre los hombres que tienen sexo con otros hombres, los datos limitados indican que una de cada diez infecciones de VIH notificadas puede ser resultado de la transmisión sexual entre hombres. En el Caribe, el trabajo sexual se ha identificado como uno de los factores clave implicados en la transmisión del VIH.

La prevalencia del VIH en trabajadores del sexo es variable entre países, con cifras que oscilan entre un 10% en Honduras, a un 0.2% en Panamá y Nicaragua. Las mujeres en Latinoamérica y el Caribe están también en riesgo de contraer el VIH. En Latinoamérica, este riesgo se ha atribuido al comportamiento de la pareja

hombre de una mujer mientras que, en el Caribe, se ha implicado la práctica habitual de las niñas jóvenes que mantienen relaciones con hombres mayores. El uso de drogas inyectables sigue siendo un factor importante en algunos países y resulta un elemento clave en la transmisión del VIH en Bermuda y Puerto Rico. En los países latinoamericanos, la prevalencia de la infección del VIH debida al uso de drogas inyectables ha disminuido en Brasil y Argentina, mientras que ha aumentado en Uruguay.

### **1.2.2 Etiología**

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es la etapa final de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El sida fue descrito por primera vez en 1981 y su causa, el VIH, fue descubierta en 1983. El virus está formado por una partícula esférica de 80 a 100 nm con una estructura en tres capas: una interna o nucleóide que contiene RNA y la nucleoproteína con las enzimas; una cápside icosaédrica; y una envoltura derivada de la célula huésped. Se han identificado dos tipos de VIH: el VIH-1, que es el tipo predominante a nivel mundial; y el VIH-2, que se presenta más comúnmente en el África occidental. Ambos causan el sida y se transmiten de la misma manera, si bien el VIH-2 lo hace con ligera mayor dificultad y con una progresión más lenta a sida.

### **1.2.3 Transmisión**

El VIH se transmite a través de sangre, semen y secreciones vaginales. Las formas de transmisión pueden variar según la región, pero a nivel mundial la transmisión heterosexual (entre hombre y mujer) por coito vaginal es la forma más frecuente de transmisión. En la Región, la transmisión entre hombres que tienen sexo con hombres por coito anal es la primera forma de transmisión, aunque en Centroamérica y el Caribe el patrón de transmisión heterosexual es más frecuente. En tercer lugar se encuentra la transmisión vertical (de madre a hijo). En otras regiones del mundo y en algunos países de las Américas una forma de transmisión importante, a veces igual o más

frecuente que las anteriores, es a través del uso de drogas inyectables, específicamente por compartir jeringas contaminadas.

En cuanto a la transmisión vertical, solo alrededor de la tercera parte de los niños nacidos de madres con VIH sin tratamiento se infectan. Esta transmisión se puede dar durante el embarazo, en la mayor parte de los casos en el momento del parto o a través de la lactancia materna.

El riesgo de transmisión por pincharse con una aguja con sangre que contiene VIH es muy bajo (0.3%) y el riesgo de transmisión por exposición a mucosas es aún menor (0.09%). Esto hace que aunque la infección por el VIH se considere un riesgo ocupacional, la realidad es que la mayor parte de los trabajadores de salud adquieren el VIH fuera de su lugar de trabajo por transmisión sexual con un compañero o compañera sexual infectado (a).

#### **1.2.4 Patogénesis e inmunología**

El VIH, como todos los virus, es incapaz de reproducirse por sí mismo y necesita utilizar células apropiadas para ello. El VIH infecta células que tienen las moléculas del antígeno CD4 en su superficie, lo que le permite adherirse y entrar en ellas. Estas células son principalmente los linfocitos T del subgrupo cooperador denominados linfocitos T CD4, que son actores fundamentales en la inmunidad mediada por células. El VIH necesita además otros co-receptores en las células llamados CCR5 y CXCR4. Las personas con alteraciones del CCR5 tienen menor probabilidad de infectarse y si se infectan, la enfermedad tiende a progresar más lentamente.

Una vez que entra a la célula, el VIH se reproduce mediante sus enzimas. La transcriptasa reversa transforma el RNA viral en DNA para poder utilizar, previa introducción al núcleo de la célula por la integrasa, la maquinaria genética de la célula. La proteasa completa el proceso de ensamble de las nuevas partículas virales. La replicación viral induce la muerte celular y es la progresiva declinación en el número de los linfocitos T CD4, así como las alteraciones en su fun-

ción que conducen a la inmunodeficiencia. El VIH también afecta a los linfocitos B —responsables de la inmunidad humoral— lo que hará que la inmunodeficiencia sea mixta, celular y humoral. Además, el VIH puede infectar a los macrófagos, que actúan como reservorios del virus y que ayudan a diseminarlo a otros sistemas (ej: sistema nervioso central).

La infección aguda por el VIH puede pasar desapercibida. Sin embargo, muchas personas experimentan —luego de dos a cuatro semanas de la infección— un cuadro inespecífico muy parecido a cualquier proceso viral (fiebre, artralgias, odinofagia y adenopatías) que se conoce como el síndrome retroviral agudo. Este síndrome inicial, que desaparece en pocos días, no conduce al diagnóstico de la infección por VIH porque el cuadro clínico es inespecífico y los médicos están poco familiarizados con él, además de que las pruebas serológicas convencionales de detección de anticuerpos tardan de tres semanas a seis meses a partir de la infección para poder detectar dichos anticuerpos. Este periodo desde que se produce la infección hasta que la prueba serológica se vuelve positiva es el que se conoce como “periodo de ventana”.

Los síntomas de la enfermedad (sida) únicamente van a aparecer después de un periodo de infección asintomática que dura de seis a diez años desde que se produce la infección. Este es el periodo de incubación que comienza con la infección por el VIH y termina con la aparición de los síntomas del sida, que son a menudo fiebre y diarrea prolongadas, acompañados de pérdida de peso significativa. Estos síntomas aparecen como consecuencia de las infecciones oportunistas que ocurren por la declinación en el número de linfocitos CD4 producida por la replicación viral. El rango normal de linfocitos CD4 es de 600 a 1500 células/mm<sup>3</sup>, y las infecciones oportunistas —con excepción de la tuberculosis que puede aparecer con cualquier valor de CD4— por lo general aparecen cuando los valores son inferiores a las 500 células/mm<sup>3</sup>.

## 1.3 COINFECCIÓN TB/VIH

La coinfección TB/VIH, manifestada ya sea como infección tuberculosa latente o como enfermedad tuberculosa activa, es un problema significativo de salud pública a nivel mundial. En el año 2009 se estimaron 1.1 millones de nuevos casos de coinfección por tuberculosis y VIH en el mundo y 24.000 nuevos casos en la Región de las Américas. De estos últimos se notificaron 14.762 casos (62%).

La tuberculosis es la causa de muerte de una de cada tres personas con sida en el mundo. Una tercera parte del incremento en los casos de tuberculosis a nivel mundial se atribuye a la propagación del VIH. En las Américas, se estima que el 9.5% de las muertes por TB están asociadas al VIH.

En el año 2009 el porcentaje de casos de TB con prueba de VIH en la Región fue del 41%, siendo la mayoría de casos reportados por Brasil (45%). El promedio regional de coinfección TB/VIH reportada fue de 17% y casi la mitad de los países reportaron suministro de tratamiento antirretroviral para más del 50% de los casos coinfectados.

El impacto de la coinfección VIH y tuberculosis es bidireccional. La tuberculosis, al aumentar la carga viral, acelera la progresión de la infección por VIH a sida, y con ello a la muerte. La infección por VIH, al conducir a la declinación de linfocitos CD4 —que son de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmune— afecta la presentación clínica y evolución de la tuberculosis, ya que:

- » promueve la progresión a enfermedad de personas infectadas con TB. El riesgo de progresión de infección por TB a enfermedad es de 5% en personas sin VIH en los primeros 2 años y luego <5% el resto de la vida. En personas con VIH ese riesgo es de 3 a 13% por año, aumentando a > 30% para el resto de la vida
- » aumenta la tasa de recurrencia por TB

- » al haber más casos de TB/VIH aumenta el riesgo de transmisión de TB en la comunidad
- » aumenta la mortalidad
- » incrementa la demanda al sistema de salud
- » favorece el desarrollo de formas de TB extrapulmonar y BK negativa

La OPS/OMS ha priorizado los países con coinfección TB/VIH de la Región tomando en cuenta criterios como población, prevalencia de infección de VIH en TB, incidencia de TB y coeficiente de GINI. Los doce países prioritarios en TB/VIH son: Barbados, Haití, Guyana, Suriname, Belice, Bahamas, Brasil, Guatemala, Jamaica, Panamá, República Dominicana y Honduras.

# Diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en personas con VIH

La tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente de tuberculosis en todas las personas con o sin VIH, y por lo tanto la más importante desde el punto de vista clínico. Dada su transmisibilidad, también es la de mayor importancia desde el punto de vista de salud pública.

El diagnóstico de la TB pulmonar en las personas con VIH se realiza de la misma forma que en las personas sin VIH y se basa en:

- » Manifestaciones clínicas
- » Diagnóstico bacteriológico
- » Diagnóstico radiológico y otros métodos

## 2.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A diferencia de la tuberculosis pulmonar en una persona sin VIH en la cual la sintomatología puede ser muy florida, los síntomas más importantes en una persona con VIH pueden limitarse a fiebre, tos reciente, pérdida de peso y diaforesis nocturna. La tos crónica y la hemoptisis son menos frecuentes porque hay menos cavitación, inflamación e irritación endobronquial. La tos en la persona con VIH siempre debe ser investigada, independientemente de sus características o duración, recogiendo muestras de esputo para el diagnóstico bacteriológico de TB.

El examen físico en general no ayuda a distinguir la TB pulmonar de otras infecciones pulmonares y a menudo no hay signos auscultatorios.



## 2.2 DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

Los métodos bacteriológicos son:

- » Baciloscopia
- » Cultivo

La búsqueda de bacilos se realiza en los sintomáticos respiratorios a través de la baciloscopia. El diagnóstico definitivo de la tuberculosis pulmonar se efectúa con el aislamiento del *M. tuberculosis* en muestras de esputo o lavado broncoalveolar a través del cultivo.

### 2.2.1 Baciloscopia

Es el examen microscópico directo de muestras de esputo buscando bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) mediante la tinción de Ziehl Neelsen. Es de bajo costo, de fácil ejecución y los resultados pueden estar disponibles en pocas horas.

La baciloscopia de esputo es la manera más costo-efectiva de diagnosticar la tuberculosis. A todos los pacientes con VIH con tos y ya sea que cumplan con la definición de sintomáticos respiratorios o no, tradicionalmente se les solicita tres muestras de esputo. En la actualidad y de acuerdo a recomendaciones de OMS, dos muestras de esputo son suficientes, siempre y cuando los países hayan logrado un óptimo control de calidad de las baciloscopias certificado mediante un sistema externo de aseguramiento de la calidad.

El mejor esputo es el primero de la mañana y una manera práctica de recolectar dos o tres muestras es la siguiente:

<b>Día 1</b>	<b>Muestra 1</b>	El paciente, tras recibir asesoría, recoge una muestra de esputo el día que consulta en el establecimiento de salud (debe recogerse en ambientes especialmente ventilados e idealmente el personal de salud debe utilizar máscaras N-95, o bien realizarse al aire libre). Ese día el paciente recibe un frasco para traer una segunda muestra al día siguiente.
<b>Día 2</b>	<b>Muestra 2</b>	El paciente recoge una muestra temprano por la mañana en su casa y la trae al establecimiento de salud.
	<b>Muestra 3</b>	El paciente recoge una tercera muestra de esputo en el establecimiento de salud cuando trae la segunda muestra.

Es importante, para evitar perder a los casos sospechosos, siempre aprovechar la primera consulta y evitar en lo posible el retorno innecesario del paciente a la hora de recoger las muestras de esputo.

Hay que recordar que en la persona con VIH con leve inmunodeficiencia la probabilidad de obtener baciloscopias positivas es igual a la de una persona sin VIH. En cambio, en una persona con VIH en etapa de sida la probabilidad de obtener baciloscopias positivas está reducida. En cualquier caso, las baciloscopias negativas no descartan el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

En los casos sospechosos con tos seca puede hacerse uso de la técnica del esputo inducido siempre y cuando puedan garantizarse las medidas requeridas para mantener el control de infecciones.

### 2.2.2 Cultivo

El cultivo de esputo para *M. tuberculosis* es mucho más sensible que la baciloscopia en el diagnóstico de la TB pulmonar, pudiendo incrementar la confirmación diagnóstica en aproximadamente 15 a 20%. Sin embargo, tiene un costo mayor, su accesibilidad es menor dado que requiere mayor capacidad técnica y tecnológica y requiere

más tiempo para dar resultados (de 2 a 6 semanas dependiendo del método).

Los métodos más utilizados son:

- » **Lowenstein-Jensen.** Es el más difundido en el mundo entero. Se trata de un método tradicional, en medio sólido, utilizando como base el huevo coagulado con pH cercano al neutro. Ofrece como ventaja una mayor sencillez de realización, la posibilidad de hacer conteo de colonias y su bajo costo. Tiene el inconveniente del lento crecimiento bacteriano y de su lectura manual. Para su realización se necesita de un laboratorio equipado, con adecuado nivel de bioseguridad y personal calificado.
- » **Ogawa Kudoh.** Es una modificación del método de Petroff. Es un procedimiento de bajo costo, complejidad y riesgo biológico. Es muy útil en situaciones en las que es necesario establecer el cultivo en laboratorios con estufa de incubación pero sin centrifuga adecuada o como medio de transporte de la muestra a un laboratorio de referencia. El laboratorio que lo realiza no requiere de un área específica de contención de actividades de mayor riesgo biológico. Es suficientemente sensible como para asegurar que el cultivo contribuya a confirmar el diagnóstico de TB pulmonar en casos con baciloscopia negativa y útil para recuperar los bacilos de esputos de pacientes bacilíferos que requieren pruebas de sensibilidad a drogas.
- » **Cultivo en medios líquidos.** Son una alternativa a los tradicionales y utilizan medios de cultivo semi-sintéticos enriquecidos para favorecer el desarrollo del bacilo tuberculoso. La lectura se basa en la cuantificación de la disminución de  $O_2$  y el aumento del  $CO_2$  resultantes de la reproducción del bacilo, y es automatizada en función de sensores que detectan cambios en la presión de estos gases. El más difundido es el BACTEC MGIT 960. Estos cultivos permiten disminuir los tiempos de diagnóstico a 10 días en promedio, sin embargo, son de costo superior a los tradicionales y requieren de laboratorios con buen nivel de bioseguridad, personal suficiente y entrenado.

En las personas con VIH el cultivo del esputo debe ser un examen de rutina porque:

- » Aumenta el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, particularmente en los pacientes con enfermedad avanzada que tienden a ser poco bacilíferos;
- » Es necesario para realizar tests de tipificación (determinar si es *M. tuberculosis* o una micobacteria no tuberculosa) en la mayoría de los laboratorios de Latinoamérica y el Caribe.
- » Para efectuar pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) antituberculosas (ver capítulo VII).

### 2.2.3 Pruebas de sensibilidad a drogas (PSD)

Son aquellas pruebas que detectan si un fármaco antimicrobiano determinado es eficaz para eliminar o inhibir suficientemente un patógeno determinado responsable de una infección.

En el caso de la TB, como parte del diagnóstico es importante realizar pruebas de sensibilidad para drogas de primera y/o segunda línea, principalmente en contextos donde es frecuente la resistencia a drogas, o donde ésta pone en alto riesgo la vida del enfermo, como es el caso en personas con VIH.

Las PSD pueden realizarse a través de los siguientes métodos:

#### **Convencionales:**

- » En medios sólidos. El método de las proporciones en medio de Lowestein-Jensen es el más utilizado. Se realiza a través de técnica indirecta —siembra de varias diluciones centesimales de bacilos recuperados del cultivo— o directa, a través de siembra de muestras con gran carga bacilar. Los resultados en general están disponibles en 4 a 8 semanas.
- » En medios líquidos. Es un método adaptado del de las proporciones en medio sólido para cultivos líquidos. Los resultados pueden estar disponibles en 4 a 14 días.

## Rápidos:

- » En medios sólidos. El método de reducción del nitrato o método de Griess se basa en la propiedad del *M. tuberculosis* de reducir el nitrato a nitrito, lo cual se revela como un cambio de coloración en el medio de cultivo. Es menos caro que las PSD en medios líquidos y su especificidad y sensibilidad para isoniazida y rifampicina es comparable a las PSD en los medios sólidos tradicionales. No es complejo de realizar y no requiere equipo sofisticado por lo que puede ser apropiado en laboratorios con recursos limitados. Es capaz de dar resultados en 7 días.
- » Pruebas moleculares. Son métodos basados en técnicas de amplificación molecular de copias idénticas de secuencia de ácidos nucleicos (ADN o ARN) específicas y conocidas de cepas aisladas en cultivos o directamente del esputo de pacientes con TB pulmonar baciloscopia positiva. Son técnicas con resultados disponibles en 24 a 72 horas.

Las PSD a la rifampicina e isoniazida por métodos moleculares son las más aconsejables en países que ya las utilizan por el corto tiempo para obtener el resultado, pero son pruebas de disponibilidad muy limitada.

Nota: Al momento de publicar esta guía se encuentra en proceso de aval por parte de la OMS un método llamado Xpert MTB/RIF. Este es un método de amplificación de ácido nucleico (PCR en tiempo real) que permite diagnosticar casos de TB pulmonar que serían positivos o negativos a la baciloscopia y que permite además detectar resistencia a la rifampicina. Con esta prueba se obtienen resultados en menos de dos horas, lo que acelera considerablemente el diagnóstico y permite un tratamiento oportuno. Es de gran interés su aplicación en casos de TB/VIH donde hay más casos de TB baciloscopia negativos y en casos de TB-MR.

**A toda persona con VIH con sospecha de TB pulmonar se le debe solicitar baciloscopia de esputo, cultivo y pruebas de sensibilidad a drogas.**

## 2.3 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO Y OTROS MÉTODOS

La TB pulmonar con VIH no presenta ningún signo radiológico patognomónico y el diagnóstico de la enfermedad no se realiza solo con un estudio radiológico. La radiografía de tórax sospechosa obliga a tomar en cuenta la clínica y el nexa epidemiológico, pero sobre todo a realizar los estudios microbiológicos en todos los pacientes.

En una persona con tuberculosis pulmonar y VIH el grado de inmunodeficiencia determina la presentación de la radiografía de tórax. En la inmunodeficiencia leve la radiografía de tórax no es diferente a la de un paciente sin VIH (cavitaciones, infiltrados en los vértices). En la inmunodeficiencia severa el aspecto de la radiografía de tórax es a menudo atípico, predominando la afección linfática y los signos de diseminación hematógena (infiltrado intersticial difuso o patrón miliar).

### Radiografía de tórax en personas con VIH y TB pulmonar

Immunodeficiencia leve	Immunodeficiencia severa
Cavitación	Cavitación (muy rara)
Infiltrados en lóbulos Superiores	Infiltrados en lóbulos inferiores
Infiltrados bilaterales	Infiltrados unilaterales
Derrame pleural	Derrame pleural (poco frecuente)
Linfadenopatía intratorácica (poco frecuente)	Linfadenopatía intratorácica
Fibrosis pulmonar y pérdida de volumen	Infiltrado intersticial difuso
Consolidación	Rayos X de tórax normal

En países de alta prevalencia de tuberculosis la prueba de tuberculina es de escaso valor en el diagnóstico de tuberculosis en adultos. Una prueba de tuberculina positiva por sí sola no distingue entre la infección tuberculosa latente y la enfermedad tuberculosa activa. Además, aunque en la evaluación del resultado de su aplicación no se toma en cuenta, la vacuna BCG puede condicionar una prueba de tuberculina positiva. En los pacientes con sida, así como en pacientes severamente desnutridos o con tuberculosis miliar, la prueba de tuberculina puede ser negativa aunque tengan la enfermedad tuberculosa activa.

Las pruebas de gamma interferón son exámenes de sangre que se utilizan en algunos contextos —al igual que la prueba de tuberculina— como ayuda para diagnosticar tanto la infección tuberculosa latente como la enfermedad activa. Consiste en mezclar una muestra de sangre con antígenos que representan dos proteínas de *M. tuberculosis*, incubarla por 16 a 24 horas para luego medir la cantidad de gamma interferón. Si el paciente está infectado sus glóbulos blancos liberarán gamma interferón en respuesta al contacto con los antígenos. Entre las ventajas de esta prueba en comparación con la prueba de tuberculina está la rapidez de los resultados, objetividad de la lectura, la no potenciación de la respuesta a la repetida aplicación y que la BCG no influye en su resultado. Entre las desventajas está que tampoco distinguen entre infección latente y enfermedad tuberculosa activa, el costo, la necesidad de procesamiento de la muestra dentro de las 12 horas de la extracción, errores en la recolección y transporte de la muestra e insuficiente información sobre su uso en menores de 17 años e inmunosuprimidos (incluyendo VIH).

La detección e identificación directamente de un espécimen clínico del *M. tuberculosis* es posible a través de técnicas de amplificación de ácido nucleico. Estas técnicas permiten la amplificación de secuencias específicas de ácido nucleico que luego pueden ser detectadas a través de una sonda molecular. Tienen la ventaja de poder detectar el *M. tuberculosis* una o más semanas antes que el cultivo y dar resultados en 24 a 48 horas, pero la sensibilidad puede ser muy

variable (95–50%) dependiendo de si la baciloscopia es positiva o negativa. Es por ello que en la actualidad solo se recomienda su uso no rutinario en algunos contextos y en pacientes sospechosos de tener TB, ya que los resultados siempre tienen que ser correlacionados con el resultado de la baciloscopia. Aunque hay evidencia individual de la utilidad de estos métodos en TB extrapulmonar y en niños que no producen esputo, es necesaria más investigación antes de hacer recomendaciones para su uso en estos casos.

## 2.4 DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR CON BACILOSCOPIA POSITIVA

La Organización Mundial de la Salud (OMS), con el fin de mejorar y acelerar el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en adultos y adolescentes en entornos de alta prevalencia de VIH y recursos limitados, ha producido definiciones de caso revisadas en el documento “Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes: Recomendaciones para entornos con alta prevalencia de VIH y recursos limitados”. ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_HTM\\_TB\\_2007.379\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_HTM_TB_2007.379_spa.pdf)). Los entornos de alta prevalencia del VIH se definen como los países, las unidades básicas de gestión subnacionales (distritos, condados, etc.) o determinados establecimientos (hospitales de referencia, centros de rehabilitación, etc.) en los que la prevalencia de VIH es igual o superior al 1% entre las mujeres embarazadas adultas o igual o superior al 5% entre los enfermos de tuberculosis.

La definición de caso revisada no reemplaza la anterior y su implementación para dichos entornos con alta prevalencia de VIH debe ser cuidadosamente considerada y evaluada por los respectivos programas nacionales. La definición revisada dice que una tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva es aquella que tiene:

- » una baciloscopia de frotis de esputo positiva para BAAR y
- » confirmación de laboratorio de la infección por VIH



## 2.5 DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR CON BACILOSCOPIA NEGATIVA

Los reportes de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa se han incrementado con el aumento de la coinfección TB/VIH. Desafortunadamente, fuera del cultivo de esputo no existen pruebas diagnósticas o procedimientos como el lavado bronco-alveolar ampliamente disponibles para el diagnóstico de este tipo de tuberculosis pulmonar. A esto se agrega lo difícil que puede ser distinguir la tuberculosis pulmonar de otras enfermedades pulmonares asociadas a VIH. Hasta qué punto esto produce el sobrediagnóstico de tuberculosis pulmonar, debe ser un elemento a ser investigado.

La reciente definición de caso revisada de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa para entornos con alta prevalencia de VIH y recursos limitados producida por la OMS y también consignada en el documento mencionado anteriormente (ver sección 2.4) es aquella que tiene:

- » al menos dos muestras de esputo negativas para BAAR y
- » anomalías radiológicas indicativas de tuberculosis activa y
- » confirmación de laboratorio de infección por el VIH

Al igual que en la TB pulmonar baciloscopia positiva, esta definición de caso revisada de TB pulmonar baciloscopia negativa no reemplaza la anterior, y su implementación para dichos entornos con alta prevalencia de VIH debe ser cuidadosamente considerada y evaluada por los respectivos programas nacionales.

Debido a la alta mortalidad que conlleva la TB en personas con VIH en sitios de alta prevalencia de VIH y ausencia o limitaciones en las herramientas diagnósticas, la OMS recomienda la utilización de algoritmos que permitan una decisión clínica rápida a través de un proceso diagnóstico que minimice los errores diagnósticos y la mortalidad.

## 2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR CON BACILOSCOPIA NEGATIVA

Una persona con VIH sospechosa de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa podría no tener enfermedad tuberculosa activa. Es necesario entonces reevaluar al paciente, buscando condiciones que pueden confundirse con tuberculosis. En la persona con VIH asintomática o levemente inmunodeficiente siempre hay que considerar otras patologías. La presencia de condiciones indicadoras de inmunodeficiencia avanzada como la candidiasis oral podría orientar la búsqueda de otras posibles infecciones oportunistas.

La neumonía bacteriana aguda es común en las personas con VIH. Una historia breve de síntomas usualmente diferencia a la neumonía bacteriana de la tuberculosis pulmonar. El patógeno más común es el *Streptococcus pneumoniae*, que usualmente responde bien a tratamientos con penicilina o cefalosporinas, pero debe tomarse en cuenta el perfil de resistencia de cada entorno o país. Es importante, con fines de preservación de opciones futuras de tratamiento antituberculoso, no utilizar fluoroquinolonas o aminoglicósidos (ver medicamentos antituberculosos de segunda línea) si existe la posibilidad de que se trate de una tuberculosis pulmonar.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) también es una neumonía aguda frecuente y con alta mortalidad en las personas con VIH. El diagnóstico definitivo depende de que se demuestre la presencia de quistes en el esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia transbronqueal. Sin embargo, estos estudios no suelen estar disponibles en todas partes. Por ello, el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con frecuencia va a descansar en las manifestaciones clínicas de fiebre, tos seca y disnea —con o sin una radiografía con infiltrados intersticiales difusos bilaterales— así como haber descartado la tuberculosis pulmonar. En este contexto, el diagnóstico definitivo se hace ante la respuesta clínica a una prueba terapéutica con TMP/SMX a altas dosis y esteroides. Estos

últimos están indicados cuando en los gases arteriales la PaO<sub>2</sub> es menor de 70mm Hg. Este tratamiento empírico, sumado al oxígeno, puede salvarle la vida a la persona con VIH, y cuando el paciente está disneico, no debe diferirse porque se carezca de herramientas diagnósticas o gases arteriales. El tratamiento antituberculoso completo secuencial o simultáneo de la neumonía por *PneumocystisPneumocystis* puede ser necesario.

Aunque la profilaxis de la neumonía por *PneumocystisPneumocystis* está indicada cuando la persona con VIH tiene un recuento de linfocitos CD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup>, dada la frecuencia y la alta mortalidad asociada a ella todo paciente que se sospecha o se ha establecido que está coinfectado con TB/VIH debe recibir profilaxis con TMP/SMX (1 tableta 160/800mg v.o. c/día) por lo menos hasta que se conozca el recuento de linfocitos CD4. Esto se debe a que es un medicamento generalmente disponible y que ha demostrado importantes reducciones en la mortalidad de estos pacientes.

La histoplasmosis, que en las personas con VIH se presenta de manera sistémica con síntomas respiratorios leves o ausentes, es una infección oportunista muy frecuente en la Región que también debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa.

<b>Diagnóstico diferencial de tuberculosis pulmonar en personas con VIH</b>	
<b>Enfermedades infecciosas</b>	
<b>Diagnóstico</b>	<b>A favor</b>
Neumonía bacteriana	Historia breve, fiebre, responde a antibióticos
Absceso pulmonar	Tos productiva de abundante esputo purulento fétido Nivel hidroaéreo en la radiografía de tórax
Bronquiectasias	Tos con abundante esputo. Responde a antibióticos

continúa

## Diagnóstico diferencial de tuberculosis pulmonar en personas con VIH (cont.)

Enfermedades infecciosas	
Diagnóstico	A favor
Pneumocystosis	Tos seca y disnea  Rx tórax con infiltrado intersticial bilateral difuso
Histoplasmosis	Fiebre y pérdida de peso  Síntomas respiratorios leves o ausentes  Pancitopenia  Hepatoesplenomegalia  Rx tórax con infiltrado intersticial bilateral difuso
Enfermedades No infecciosas	
Diagnóstico	A favor
Asma	Tos y disnea intermitentes y recurrentes, sibilancias generalizadas. Reversible espontáneamente o con broncodilatadores. Inicio nocturno
Insuficiencia cardiaca congestiva	Síntomas y signos de falla cardiaca: ortopnea, disnea paroxística nocturna, hemoptisis, congestión hepática, edema de miembros inferiores
Cáncer de pulmón	Factores de riesgo (tabaquismo, edad avanzada)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Factores de riesgo (edad >40 años, tabaquismo, exposición a humo de leña, biomasa), síntomas crónicos, sibilancias, disnea, síntomas de falla cardiaca derecha



# Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar asociada a VIH

Las formas comunes de tuberculosis extrapulmonar asociadas a la infección por VIH son:

- » Ganglionar
- » Pleural
- » Abdominal
- » Pericárdica
- » Miliar o diseminada
- » Meníngea

En todo paciente con tuberculosis extrapulmonar es necesario investigar tuberculosis pulmonar con baciloscopias y radiografía de tórax. No obstante, muchos pacientes con tuberculosis extrapulmonar no tienen tuberculosis pulmonar concomitante.

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar es, con frecuencia, difícil. El diagnóstico puede ser presuntivo si se pueden descartar otras condiciones. Los pacientes con tuberculosis extrapulmonar se presentan con síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) y síntomas relacionados al sitio de la tuberculosis. El poder hacer un diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar depende de la disponibilidad de herramientas diagnósticas como rayos x, ultrasonografía, biopsia y cultivos.

La reciente definición de caso revisada de tuberculosis extrapulmonar para utilización en entornos de alta prevalencia de VIH que busca acelerar el diagnóstico y tratamiento (ver sección 2.4), es aquella que tiene:

» Una muestra de una localización extrapulmonar cuyo cultivo es positivo para *M. tuberculosis* o cuya baciloscopia es positiva para BAAR

o

» Datos histopatológicos o datos clínicos sólidos indicativos de tuberculosis extrapulmonar activa y

» Confirmación de laboratorio de la infección por el VIH

o

» Indicios clínicos sólidos de infección por el VIH y

» Decisión de un médico de tratar al paciente con un curso completo de quimioterapia antituberculosa

A continuación se describen las principales formas de tuberculosis extrapulmonar

### 3.1 TUBERCULOSIS GANGLIONAR

Es la forma de tuberculosis extrapulmonar más frecuente en pacientes con o sin VIH.

#### 3.1.1 Manifestaciones clínicas

Los ganglios linfáticos más frecuentemente afectados, tanto en personas con VIH como en personas sin VIH, son los ganglios cervicales. Pueden, no obstante, estar también afectados otros (axilares, mediastinales, etc.).

La evolución natural de cómo los ganglios linfáticos se afectan debe tenerse presente a la hora de sospechar la tuberculosis ganglionar, y es la siguiente:

**Ganglios firmes coalescentes**   ➡   **Ganglios fluctuantes, disrupción de la piel**   ➡   **Abscesos**   ➡   **Cicatrización, fistulización**

### 3.1.2 Diagnóstico

La evaluación de un paciente con linfadenopatías debe comenzar con una historia clínica y un examen físico completo. Si lo anterior no explica los ganglios aumentados de tamaño, se debe realizar una citología por aspiración con aguja fina (CAAF). Este es un procedimiento sencillo que por lo general se realiza de manera ambulatoria en unos pocos minutos (ver cuadro 1). Cuando se cuenta con citotecnólogos o patólogos se puede hacer un diagnóstico inmediato.

### 3.1.3 Diagnóstico diferencial

En los adultos y adolescentes con VIH el diagnóstico diferencial de la tuberculosis ganglionar incluye:

- » Linfadenopatía generalizada persistente
- » Histoplasmosis
- » Linfoma

La linfadenopatía generalizada persistente (LGP) aparece hasta en un 50% de los pacientes infectados recientemente con VIH, es autolimitada y no requiere un tratamiento específico. Este diagnóstico lo sugieren adenopatías que cumplen las siguientes características:

- » 1 cm de diámetro
- » 2 o más sitios extrainguinales
- » 3 o más meses de duración

En la LGP los ganglios son simétricos, no dolorosos a la palpación y con frecuencia aparecen en la región cervical posterior y epitroclear. Esta condición involuciona lentamente durante el curso de la infección por VIH y desaparece antes de que el paciente desarrolle el sida. Es un diagnóstico clínico que solo amerita investigar si hay síntomas o indicios de otra enfermedad. Las características de los ganglios linfáticos que ameritan investigarse, si es necesario incluso practicando biopsia, son:



- » Grandes (> 4 cms de diámetro) o de crecimiento progresivo
- » Asimétricos
- » Sensibles o dolorosos y no asociados a infecciones locales
- » Fluctuantes y coalescentes
- » Acompañados de síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso)
- » Parahiliares o mediastinales visibles en la radiografía de tórax

En los niños con VIH la neumonitis intersticial linfoide (NIL) se asocia a menudo con linfadenopatía generalizada persistente. Esta neumonitis puede confundirse con tuberculosis dado que los síntomas respiratorios crónicos son comunes. Las linfadenopatías en la neumonitis intersticial linfoide son generalizadas, simétricas, móviles, no dolorosas, firmes y no fluctuantes. El diagnóstico diferencial en los niños también incluye los abscesos bacterianos y el linfoma.

**Cuadro 1. Abordaje diagnóstico de las linfadenopatías**

Procedimiento	Examen	Resultado	Diagnóstico
Citología por aspiración con aguja fina (CAAF)	Observación del material aspirado	Caseoso	TB
	Frotis para BAAR	BAAR presentes	TB
	Frotis para citología	Células malignas	Malignidad
<b>Si la CAAF no hace el diagnóstico o sugiere malignidad:</b>			
Procedimiento	Examen	Resultado	Diagnóstico
Biopsia de ganglio linfático	Observación de corte	Caseoso	TB
	Frotis de corte fresco para BAAR	BAAR presentes	TB*
	Ganglio fresco procesado	Cultivo TB positivo	TB
	Ganglio en formalina para histología	Granuloma y BAAR	TB
		Células malignas	Malignidad

\* Las linfadenopatías no tuberculosas también pueden producir linfadenopatías con BAAR presentes en el frotis.

La interpretación de los resultados de la biopsia cuando se sospecha tuberculosis ganglionar debe tomar en cuenta el efecto de la inmunosupresión. En la inmunosupresión leve es más común encontrar lesiones caseosas con pocos o ningún BAAR. En la inmunosupresión severa podría encontrarse poca reacción celular con muchos BAAR.

## Cuadro 2. Citología por aspiración con aguja fina (CAAF)

### Contraindicaciones

1. Disnea (masa cervical)
2. Trastorno hemorrágico
3. Paciente no colaborador (desorientado, hostil)

### Procedimiento (masa cervical)

1. Colocar al paciente de manera que permita la más óptima palpación de la masa.
2. La piel sobre la masa se prepara humedeciéndola con alcohol isopropílico al 70%.
3. Si es diestro, el realizador del procedimiento sujeta la masa con la mano izquierda para mantenerla en una posición fija y estable.
4. Una jeringa de 20 ml unida a una aguja calibre 21 (las agujas de mayor calibre deben evitarse para prevenir sangrado y la siembra tumoral) se introduce apenas debajo de la superficie de la piel. Se aplica succión negativa a la jeringuilla tirando del émbolo hasta la marca de los 10 ml.
5. Se penetra la masa repetidas veces sin retirar la aguja de la superficie de la piel.
6. Cuando se trata del cuello y de un quiste este debe ser completamente evacuado y el fluido y la cápsula enviados para citología.
7. Se libera el vacío de la jeringa y se procede a retirar la aguja de la piel.
8. Se coloca una pequeña gota del aspirado sobre un portaobjetos. Se hace un frotis colocando otro portaobjeto sobre la gota de fluido y tirando de los portaobjetos en direcciones opuestas para extender el fluido.
9. Se realiza una tinción de Ziehl-Neelsen y se guarda fluido aspirado para cultivar *M. tuberculosis* e idealmente hongos.
10. Los frotis húmedos pueden ser colocados en alcohol etílico al 95% y ser tratados con la técnica y las tinciones de Papanicolaou. Estas tinciones, cuando es posible hacerlas, proporcionan excelentes detalles celulares y pueden indicar el origen celular de un tumor metastásico.

continúa

## **Cuadro 2. Citología por aspiración con aguja fina (CAAF) (cont.)**

11. Los especímenes deberán ser secados al aire y preparados para tinción de Wright-Giemsa cuando el diagnóstico diferencial incluye tumores salivales, linfoproliferativos o grasos.
12. En la tuberculosis ganglionar el CAAF puede proporcionar evidencia citológica compatible con tuberculosis. La histología del CAAF puede reportar inflamación granulomatosa y/o necrosis caseosa. Cuando con el CAAF no se establece un diagnóstico preciso, deberá realizarse una biopsia excisional que debe incluir cultivos.

### **Complicaciones de la citología por aspiración con aguja fina (CAAF)**

1. Hematomas grandes
2. Neumotórax (masa cervical inferior)
3. Fístula de glándulas salivales
4. Enfisema subcutáneo

## **3.2 TUBERCULOSIS PLEURAL**

### **3.2.1 Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pleural son una combinación de síntomas constitucionales:

- » Fiebre
- » Sudoración nocturna
- » Pérdida de peso

Y síntomas o hallazgos locales producidos por el derrame pleural:

- » Dolor torácico del tipo pleurítico
- » Disnea
- » Desplazamiento de tráquea y mediastino alejándose del derrame
- » Expansión torácica disminuida
- » Percusión mate del lado del derrame
- » Ruidos respiratorios disminuidos en el lado del derrame

### 3.2.2 Diagnóstico

La radiografía de tórax muestra típicamente:

- » Radiopacidad homogénea unilateral
- » Borde cóncavo superior (curva de Damoiseau)

En una persona con VIH y derrame pleural siempre es necesario una toracocentesis diagnóstica (ver cuadro 3) e idealmente una biopsia pleural.

En la tuberculosis pleural el líquido pleural típicamente presenta las siguientes características:

- » Color amarillento ocasionalmente teñido de sangre
- » Leucocitosis moderada a predominio linfocítico
- » Exudado (proteínas >3g /dl).

Cuando no se puede obtener un análisis citoquímico del líquido pleural, es posible diagnosticar un exudado si tras dejar reposar el líquido, este coagula. Por esta razón hay que interpretar con cautela un resultado bajo de concentración de proteínas de un líquido pleural que se haya demorado en transportar o haya sido dejado reposar en el laboratorio. La microscopía rara vez revela BAAR y los cultivos para *M. tuberculosis* tardan demasiado para orientar la conducta clínica inmediata. Un marcador bioquímico como es la adenosin diaminasa (ADA) positivo contribuye al diagnóstico de tuberculosis pleural.

### 3.2.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis pleural incluye:

- » Cáncer
- » Derrame paraneumónico
- » Embolismo pulmonar
- » Absceso hepático amibiano (derrame pleural derecho)

Un empiema tuberculoso puede aparecer cuando una cavidad tuberculosa se rompe hacia el espacio pleural. En la aspiración se obtiene pus espesa blanco-amarillenta. Un tubo intercostal puede ser

necesario para drenar la pus, que deber ser examinada para BAAR y no BAAR dado que es necesario diferenciarlo de un empiema bacteriano. En este último caso el paciente se nota más comprometido y tóxico.

Una biopsia de pleura a ciegas con una aguja de Abrams puede posibilitar el diagnóstico histopatológico de una tuberculosis pleural. No obstante, dado que la distribución de las lesiones en la pleura no es uniforme, el procedimiento solo hace el diagnóstico en un 75% de los casos. Es necesario repetir las biopsias para aumentar el rendimiento diagnóstico.

Una biopsia pleural dirigida a través de una pleuroscopía ofrece mayor posibilidad diagnóstica ya que permite la visualización directa de las lesiones antes de tomar la biopsia. Ambos procedimientos no son indispensables si los síntomas son compatibles con tuberculosis y la toracocentesis obtuvo un exudado linfocítico.

### **Cuadro 3. Toracocentesis**

#### **Contraindicaciones**

1. Trombocitopenia
2. Trastorno hemorrágico
3. Paciente no colaborador (desorientado, hostil)

#### **Procedimiento**

##### ***Localización del derrame pleural***

Se establece a través del examen físico (percusión mate) y la auscultación del tórax (ruidos respiratorios disminuidos y egofonía). Un derrame pleural es fácil de visualizar en una radiografía posteroanterior de tórax, pero a veces es necesario una radiografía en decúbito lateral para despejar dudas.

*continúa*

### Cuadro 3. Toracocentesis (cont.)

#### Pasos para realizar el procedimiento

1. Coloque al paciente sentado con los brazos y la cabeza apoyados (ej. sentado al revés en una silla, en un banco, apoyado sobre la cama o sobre una mesa ajustable).
2. Identifique el área del derrame percutiendo y auscultando.
3. Desinfecte el área con povidona-yodo y mantenga una técnica aséptica en todo momento.
4. Introduzca la aguja en el tórax posterior (aproximadamente 5–10 cm lateral a la columna vertebral) un espacio intercostal por debajo del inicio de la matidez a la percusión.
5. Infiltre la piel y el tejido subcutáneo con lidocaína al 1–2%.
6. Asegúrese de que la aguja penetre por arriba del borde superior de la costilla (los vasos y nervios intercostales se encuentran localizados cerca del borde inferior de la costilla).
7. Empuje con suavidad una aguja calibre 20–21; anestesia la pleura y suavemente aspire hasta que obtenga líquido pleural en la jeringuilla; remueva la aguja y observe la profundidad necesaria para la aguja de toracocentesis.
8. En el sitio donde infiltró introduzca una aguja biselada calibre 17 unida a una jeringa de 30 ml mediante una válvula de tres vías conectada a un recipiente de drenaje.
9. Inserte la aguja lentamente sobre el borde superior de la costilla y aspire con suavidad a medida que avanza.
10. Cuando obtenga líquido pleural coloque una pinza o hemostática en la aguja para evitar que inadvertidamente se introduzca más profundamente.
11. Aspire la cantidad de líquido necesaria (usualmente 100 ml para diagnóstico). No es conveniente aspirar más de 1500 ml de líquido de una sola vez debido al riesgo de producir edema agudo de pulmón o hipotensión. Un neumotórax por laceración de la pleura visceral es más frecuente si se intenta aspirar por completo un derrame. Remueva delicadamente la aguja.
12. Idealmente obtenga glucosa, proteínas y DHL séricas.
13. Envíe el líquido pleural al laboratorio para análisis citoquímico que permita distinguir un exudado de un transudado.
14. a. Tubo 1: proteínas. Idealmente DHL.
15. b. Tubos 2,3,4 para:

*continúa*

### Cuadro 3. Toracocentesis (cont.)

Tinción Gram	Ziehl Neelsen y cultivo TB	Adenosin diaminasa (ADA)
Citología (malignidad)	Glucosa	Ph

#### Complicaciones de la toracocentesis

1. Neumotórax
2. Hemorragia
3. Episodio vasovagal
4. Infección
5. Edema pulmonar unilateral
6. Punción del hígado o bazo
7. Enfisema subcutáneo
8. Embolismo

## 3.3 TUBERCULOSIS ABDOMINAL

La tuberculosis abdominal puede ser:

- » Gastrointestinal
- » Mesentérica
- » Peritoneal
- » Genitourinaria

### 3.3.1 Manifestaciones clínicas

La tuberculosis gastrointestinal puede presentarse simplemente como una masa abdominal, ya sea en la cercanía del estómago, o del ciego. En este último caso puede a veces palparse una masa en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La tuberculosis abdominal en sus variantes intestinales, mesentéricas y genitourinaria puede presentarse con frecuencia como un cuadro abdominal agudo.

Afortunadamente, la tuberculosis abdominal se localiza con más frecuencia en los ganglios linfáticos mesentéricos o en el intestino delgado, y cuando se disemina al peritoneo produce ascitis. Los pacientes con tuberculosis peritoneal, además de ascitis, presentan síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso). Puede estar pre-

sente hepatomegalia y adenopatías o masas abdominales. En estos casos el examen físico detecta la ascitis y la extracción y análisis del líquido permiten hacer el diagnóstico de la tuberculosis.

### **3.3.2 Diagnóstico**

El diagnóstico de la tuberculosis abdominal frecuentemente es incidental a una cirugía por abdomen agudo o laparotomía exploradora, ya que es difícil que se sospeche clínicamente dado lo insidioso e inespecífico de la sintomatología (fiebre, diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso).

El diagnóstico de la tuberculosis peritoneal usualmente es presuntivo y se hace a través de una paracentesis que obtiene un líquido amarillento que a veces es turbio o teñido de sangre (ver cuadro 4). El líquido ascítico en una tuberculosis peritoneal es un exudado linfocítico. La microscopía o cultivo de la ascitis rara vez muestra BAAR. Hay que tomar en cuenta que un paciente severamente enfermo y emaciado tendrá bajos niveles séricos de albúmina y debido a ello el líquido no superará el umbral convencional de proteínas mayores de 3g/dl para clasificarlo como un exudado. En estos casos, es importante calcular el cociente entre la concentración de proteína en la ascitis y en el suero, que cuando es mayor a 0.5 indica exudado. Un ADA del líquido ascítico positivo contribuye al diagnóstico. La ultrasonografía abdominal puede mostrar hallazgos compatibles con tuberculosis como ganglios mesentéricos o retroperitoneales aumentados de tamaño. Una tomografía abdominal puede identificar adenopatías necróticas o abscesos del psoas. Debe realizarse una radiografía de tórax para descartar una tuberculosis pulmonar concomitante.

### **3.3.3 Diagnóstico diferencial**

La tuberculosis gastrointestinal debe diferenciarse de amibiasis, linfoma, cáncer de colon, plastrón apendicular y enfermedad de Crohn. La tuberculosis tubovárica debe diferenciarse de una salpingitis, absceso o embarazo ectópico roto.



Otros diagnósticos diferenciales de la ascitis son:

- » *Transudados*: insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, hipertensión portal.
- » *Exudados*: neoplasia, otras infecciones que causan peritonitis.

#### **Cuadro 4. Paracentesis**

##### **Contraindicaciones**

1. Trastornos hemorrágicos
2. Distensión abdominal
3. Infección o cicatrices quirúrgicas en el sitio de entrada de la aguja

##### **Procedimiento**

1. Haga que el paciente vacíe la vejiga (la inserción de una sonda vesical puede ser necesaria en algunos pacientes).
2. Para identificar el sitio de la paracentesis localice primero el músculo recto. Un buen lugar para la punción es aproximadamente 2–3 cms lateral al borde del músculo recto en los cuadrantes abdominales inferiores. Evite lo siguiente:
  - a. Músculo recto (mayor riesgo de hemorragia procedente de los vasos epigástricos).
  - b. Cicatrices quirúrgicas (mayor riesgo de perforación causado por las adherencias de los intestinos a la pared del peritoneo).
  - c. Áreas de piel infectada (mayor riesgo de infección peritoneal).
  - d. Un sitio alternativo es la línea alba 3–4 cms por debajo del ombligo.
3. Limpie el área con povidona-yodo y cubra el abdomen con campos estériles.
4. Anestesia el sitio de punción con lidocaína al 1–2%.
5. Inserte con cuidado la aguja (adaptada a una jeringa) perpendicularmente a la piel. Un leve sonido ocurre al ceder las fascias musculares anteriores y posteriores y la entrada a la cavidad peritoneal se evidencia por una súbita desaparición de la resistencia a la aguja. Empuje la aguja con cuidado para evitar que se hunda demasiado profundo.
6. Remueva la cantidad necesaria de líquido para diagnóstico o tratamiento. No remueva más de 1 litro de líquido ascítico en un paciente con poco edema o hemodinámicamente inestable.

*continúa*

## **Cuadro 4. Paracentesis (cont.)**

### **Complicaciones**

1. Fuga persistente de líquido ascítico
2. Hipotensión y choque
3. Hemorragias
4. Perforación intestinal
5. Abscesos en el sitio de punción
6. Peritonitis

## **3.4 TUBERCULOSIS PERICÁRDICA**

### **3.4.1 Manifestaciones clínicas**

Los pacientes con pericarditis tuberculosa se presentan con síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso) y cardiovasculares (dolor torácico, disnea, tos, ascitis, edema de miembros inferiores). En el examen físico se puede encontrar taquicardia, presión arterial baja, ruidos cardíacos apagados, frote pericárdico y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La radiografía de tórax revelará una silueta cardíaca en garrafón, y el EKG cambios en el segmento ST y onda T con complejos QRS de bajo voltaje.

### **3.4.2 Diagnóstico**

El diagnóstico definitivo a través de una pericardiocentesis y/o una ventana pericárdica con biopsia solo es seguro cuando se dispone de ecocardiograma y un cirujano experimentado. El líquido pericárdico es un exudado linfocítico. Un ADA del líquido pericárdico positivo contribuye al diagnóstico. Los derrames pericárdicos rara vez revelan BAAR. Una pericardiocentesis terapéutica urgente es necesaria si hay taponamiento cardíaco.

### **3.4.3 Diagnóstico diferencial**

En lugares donde coexisten la TB y el VIH, la tuberculosis siempre es la causa más probable de un derrame pericárdico. Otros diagnós-

ticos diferenciales de un derrame pericárdico basado en las características del líquido son:

- » Transudados: insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo.
- » Exudados: neoplasia, pericarditis bacteriana o viral, colagenopatía.

### 3.4.4 Tratamiento

En sitios remotos, iniciar tratamiento antituberculoso completo a partir de la historia y examen físico puede salvarle la vida a un paciente. Aunque el tratamiento empírico con esteroides y medicamentos antituberculosos usualmente resulta en resolución de los síntomas, el tratamiento definitivo incluye una pericardiectomía para evitar la aparición posterior de una pericarditis constrictiva por la cicatrización.

Evaluación de los líquidos pleurales, abdominales y pericárdicos		
Examen	Exudado	Transudado
Proteínas líquido	>3g	< 3g
Relación proteínas líquido/suero	> 0.5	< 0.5
DHL líquido	>200 UI/dl	< 200 UI/dl
DHL líquido/suero	>0.6	< 0.6

## 3.5 TUBERCULOSIS MILIAR O DISEMINADA

La tuberculosis miliar resulta de la diseminación hematogena y sistémica de los bacilos tuberculosos. Esto se produce a partir de una infección primaria reciente o de la erosión de una lesión tuberculosa a un vaso sanguíneo.

### 3.5.1 Manifestaciones clínicas

Los pacientes se presentan más frecuentemente con síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso) y no con síntomas respiratorios. En el examen físico pueden presentar tubérculos coroides en el fondo de ojo y hepatoesplenomegalia en el examen abdominal. La tuberculosis miliar es una causa subdiagnosticada del síndrome de desgaste del sida avanzado debido a que a menudo se presenta como un proceso febril insidioso e inexplicable.

### 3.5.2 Diagnóstico

La radiografía de tórax típicamente muestra un infiltrado micronodular difuso que recuerda el *milium* (mijo o maicillo). De ahí viene el nombre de “miliar”. La radiografía de tórax en la tuberculosis miliar puede aparecer normal en los casos avanzados debido a la inmunosupresión severa y la incapacidad consecuente para montar una respuesta inflamatoria. El hemograma completo puede mostrar anemia o pancitopenia y las pruebas de función hepática pueden estar alteradas.

El diagnóstico definitivo de tuberculosis miliar a veces es posible a través de baciloscopia o cultivo de esputo, líquido cefalorraquídeo, sangre o biopsia de médula ósea o hígado.

### 3.5.3 Diagnóstico diferencial

En Centro y Sudamérica, en donde la histoplasmosis es una infección endémica causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, las personas con VIH pueden presentarla como una micosis sistémica, que puede ser una infección oportunista incluso más frecuente que la tuberculosis. La histoplasmosis usualmente se presenta con las mismas manifestaciones clínicas que la tuberculosis diseminada (fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia), iguales resultados de laboratorio (anemia, pancitopenia) e idénticas manifestaciones radiológicas (infiltrado micronodular difuso). Hacer el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades puede ser difícil.

La histoplasmosis sistémica con frecuencia presenta además de alteraciones hematológicas, elevación de la fosfatasa alcalina pero sobre todo marcadas elevaciones de la deshidrogenasa láctica. En ocasiones, el hongo puede ser evidenciado en un frotis de sangre periférica; sin embargo, el diagnóstico diferencial definitivo dada la lentitud o no disponibilidad de otros estudios diagnósticos como los hemocultivos, en algunos contextos solo puede hacerse a través de un aspirado y biopsia de la médula ósea. En un paciente muy comprometido con inmunosupresión avanzada podría justificarse el tratamiento antituberculoso completo secuencial o simultáneo con anfotericina B.

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis miliar debe hacerse además con la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, la infección diseminada por complejo *mycobacterium avium* y el síndrome neoplásico. En los niños debe diferenciarse de la neumonitis intersticial linfoide.

## **3.6 TUBERCULOSIS MENÍNGEA**

La forma más común de tuberculosis del sistema nervioso central es la meningitis tuberculosa. La propagación del *M. tuberculosis* a las meninges ocurre debido a diseminación hematógena o ruptura de un tuberculoma cerebral al espacio subaracnoideo.

### **3.6.1 Manifestaciones clínicas**

Un alto índice de sospecha es necesario para hacer diagnóstico y tratamiento tempranos. Inicialmente se da una fase de malestar, cefalea y fiebre, seguida en dos o tres semanas de cefalea persistente, menin-gismo, vómitos, confusión y signos neurológicos focales. La parálisis de pares craneales, más comúnmente el III pero también el IV y el VI, que resulta de la formación de exudados e inflamación en la base del cráneo debe hacer pensar en meningitis tuberculosa. Los tuberculomas y la oclusión vascular pueden causar déficits neurológicos focales y convulsiones. El deterioro clínico rápido está asociado al desarrollo de hidrocefalia comunicante.

### 3.6.2 Diagnóstico

El diagnóstico se hace a partir de las manifestaciones clínicas y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), que permitirá el diagnóstico diferencial con otros tipos de meningitis (cuadro 5). En la mayor parte de los casos en que se sospecha de meningitis tuberculosa, la realización de una punción lumbar es segura (cuadro 6), y debe intentarse para descartar otros diagnósticos graves como meningitis bacteriana o por criptococo. Si el paciente tiene un déficit neurológico focal (lesión cerebral ocupante de espacio) o si el fondo de ojo muestra papiledema (aumento de la presión intracraneana), se recomienda una tomografía cerebral antes de la punción lumbar, si esta está disponible. Si hay indicios claros de hipertensión intracraneana, el estudio radiológico no es factible y la tuberculosis meníngea es una posibilidad, el tratamiento antituberculoso empírico es aconsejable en vez de arriesgar la vida del paciente con la punción lumbar o demorando el tratamiento.

En la meningitis tuberculosa la presión de apertura del LCR es alta. El aspecto del LCR es claro o en ocasiones levemente turbio. Usualmente, el conteo de leucocitos revela linfocitos predominantes, proteínas aumentadas y glucosa disminuida. La microscopía del LCR rara vez revela BAAR. El cultivo del LCR demora y con frecuencia es negativo. Un ADA del líquido cefalorraquídeo elevado contribuye al diagnóstico. Es importante que los rangos de positividad se validen para cada país o población a través de la investigación. El PCR del LCR aunque tiene alta especificidad tiene una sensibilidad baja por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico.

### 3.6.3 Diagnóstico diferencial

En las personas con VIH siempre hay que ordenar, además de Gram y Ziehl-Neelsen, una tinción de tinta china del LCR debido a la necesidad de diferenciar la tuberculosis meníngea de la meningitis bacteriana y sobre todo de la meningitis por criptococo, que podría tener manifestaciones clínicas y características del LCR muy similares.

La infección por el hongo *Cryptococcus neoformans* se adquiere del ambiente por inhalación, pero rara vez produce síntomas respirato-

rios y nunca es contagiosa de persona a persona. En las personas con VIH es la forma más común de meningitis, siendo de instalación insidiosa y con síntomas inespecíficos. Los síntomas más comunes son fiebre y cefalea persistente. En el examen físico menos del 20% de los enfermos presentan rigidez nuchal u otros signos neurológicos focales. Dadas las similitudes con la meningitis tuberculosa, en cuanto a las alteraciones en el LCR y la frecuencia con que la tinta china es negativa en las meningitis por criptococo (20–40%), estas dos entidades solo pueden diferenciarse definitivamente mediante la determinación de antígeno del criptococo o el cultivo del líquido cefalorraquídeo.

### **3.6.4 Tratamiento**

El tratamiento antituberculoso debe iniciarse tan pronto como las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el LCR sugieran meningitis tuberculosa. El retraso del tratamiento está asociado a mayor mortalidad. Aunque puede obtenerse curación con 6 meses de tratamiento antituberculoso con o sin VIH, algunos expertos recomiendan en general 9 a 12 meses de tratamiento para la tuberculosis meníngea dado el riesgo serio de discapacidad y mortalidad. Aunque la terapia con corticoesteroides es inmunosupresora, el tratamiento coadyuvante y por tiempo limitado ha sido asociado a menor mortalidad y secuelas. Se pueden utilizar esteroides como la prednisona (1mg/kg/día) o dexametasona, que pueden ser gradualmente reducidos después de una a dos semanas de acuerdo con los síntomas y ser discontinuados a las cuatro a seis semanas de iniciados.

Debido a las similitudes clínicas y de LCR con la meningitis por criptococo, así como las dificultades diagnósticas ya mencionadas, el tratamiento secuencial o simultáneo para meningitis tuberculosa y meningitis por criptococo puede salvar la vida a muchos pacientes.

**Tabla 1. Anormalidades en LCR en diversas condiciones del SNC**

LCR	Aspecto	Leucocitos	Proteínas (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)	Microscopía
Normal	Claro	<5 linfocitos/ mm <sup>3</sup>	20–45	50–80	Negativa
Meningitis tuberculosa	Leve turbio/ claro	Elevados L>PMN PMN>L (temprano)	Aumentadas	Disminuida	BAAR positivo: < 20%
Meningitis por criptococo	Claro leve/ turbio	Elevados L>PMN	Aumentadas	Disminuida	Tinta china positiva: 60–80%
Meningitis bacteriana	Franco turbio	Elevados PMN	Aumentadas	Disminuida	Tinción de Gram: bacterias
Meningitis viral	Claro	Elevados L> PMN PMN>L (temprano)	Aumentadas	Normal	
Neurosífilis	Claro/ turbio	L>PMN	Aumentadas	Normal	
Neoplasia	Claro/ xantocrómico	>L / normal	Aumentadas/ normal	Disminuida/ normal	
Leptospirosis	Claro	Elevados L>PMN	Aumentadas	Normal/ disminuida	

L: linfocitos; PMN: polimorfonucleares



## Cuadro 5. Punción lumbar

### Contraindicaciones

1. Infección en el sitio de la punción lumbar
2. Aumento de la presión intracraneal
3. Trastorno hemorrágico severo

### Procedimiento

1. Haga un cuidadoso fondo de ojo. Si se sospecha aumento de la presión intracraneal y/o una lesión ocupante de espacio en el SNC debe de realizarse una tomografía cerebral antes de la punción lumbar.
2. Coloque al paciente en decúbito lateral con la espalda flexionada (hombros hacia adelante y muslos contra el abdomen).
3. Identifique el espacio entre L4-L5 (una línea imaginaria que conecta las crestas iliacas).
4. Desinfecte el área con solución de povidona-yodo.
5. Anestesia la piel y el tejido subcutáneo infiltrando lidocaína al 1–2%.
6. Suavemente introduzca la aguja de punción lumbar con su estilete (con el bisel hacia la cabeza) en el espacio entre L4–L5 en dirección horizontal y una leve inclinación cefálica. Remueva el estilete y si observa salida de LCR mida la presión de apertura del LCR (normal es de 100 a 200mm H2O)
  - a. Si la presión está elevada instruya al paciente para que se relaje y asegúrese de que no haya compresión abdominal o contención de la respiración (la fuerza y la presión contra la pared abdominal aumenta la presión del LCR).
  - b. Si la presión está marcadamente elevada remueva solo 5ml de LCR y retire la aguja inmediatamente.
7. Colecte 5–10 ml de líquido cefalorraquídeo en cuatro tubos (2ml/tubo).
8. Mida la presión de cierre, remueva el manómetro y la válvula y coloque el estilete antes de remover la aguja de punción lumbar. Aplique presión al sitio de punción con una gasa estéril por varios minutos.
9. Instruya al paciente para que permanezca en decúbito dorsal por aproximadamente 4 horas para minimizar la cefalea pospunción lumbar (causada por la filtración del LCR a través del sitio de punción).

*continúa*

## Cuadro 5. Punción lumbar (cont.)

10. Envíe el LCR para análisis citoquímico.
  - a. Tubo 1: proteínas, glucosa
  - b. Tubo 2: tinción de Gram
  - c. Tubo 3: conteo de células (total y diferencial)
  - d. Tubo 4: guardar para otros estudios
11. Exámenes adicionales
  - a. Tinción de Ziehl- Neelsen (TB)
  - b. Cultivo de Lowenstein-Jensen (TB)
  - c. Tinta china (criptococo)
  - d. ADA
  - e. VDRL (sífilis)Si están disponibles
  - f. Antígeno del criptococo
  - g. Cultivo para hongos (Sabouraud)
  - h. Citología

## Cuadro 6. Características clínicas propuestas para ayudar al diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar (TBE)

### Sospechar una TBE en pacientes con:

Tos durante dos semanas o más, o

- Pérdida de peso involuntaria con:
  - Sudores nocturnos
  - Temperatura  $>37.5^{\circ}\text{C}$ , o se siente febril
- Disnea (derrame/pericarditis)
- Adenopatías cervicales/axilares
- Radiografía de tórax
  - Opacidades miliares o difusas
  - Dilatación cardíaca (especialmente si es asimétrica y redondeada)
  - Derrame pleural
- Adenopatías intratorácicas
- Cefalea crónica o alteración del estado mental

### Sospechar de tuberculosis diseminada en todas las personas con VIH que presenten pérdida de peso rápida o acentuada, fiebre y sudores nocturnos

### Si se sospecha una TB, determinar el estado serológico respecto al VIH

- Si se desconoce el estado serológico o la última prueba es negativa, aconsejar y solicitar una prueba rápida de VIH.
  - Explicar que ello afectará a la forma en que se investigará y tratará la enfermedad
  - Discutir la necesidad de tratamiento antirretroviral en caso de que se diagnostique una tuberculosis relacionada con el VIH
- Si el paciente da su consentimiento, intentar que se le realice la prueba el mismo día

### Buscar y prestar atención a:

- Adenopatías cervicales o axilares (si están presentes con otros tipos de TBE, pueden construir el único medio de confirmar el diagnóstico)

### Posible linfadenitis tuberculosa

- Signos de presencia de líquido en el tórax
  - Ausencia de ruidos respiratorios
  - Disminución de los movimientos de la pared torácica
  - Matidez a la percusión

### Posible derrame pleural tuberculoso

- Signos de presencia de líquido alrededor del corazón
  - Ruidos cardíacos lejanos
  - Edema de extremidades inferiores y/o abdomen
  - Ingurgitación de las venas del cuello y las manos cuando se mantiene el brazo por encima del hombro

### Posible pericarditis tuberculosa

- Signos de meningitis
  - Rigidez de cuello
  - Confusión
  - Movimientos oculares anormales

### Posible meningitis tuberculosa

Fuente: Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia en adultos y adolescentes. Recomendaciones para entornos con alta prevalencia del VIH y recursos limitados. Ginebra, OMS, 2007.

# Diagnóstico de infección por VIH en pacientes con tuberculosis

### 4.1 DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Es importante, por todas las razones clínicas y epidemiológicas ya mencionadas, ofrecer la prueba de VIH (idealmente con pruebas rápidas) y tamizar a todo paciente con sospecha o diagnóstico de tuberculosis, dado lo crítico que puede ser en estas personas el inicio temprano de ARV.

La infección por VIH se puede establecer en el laboratorio mediante pruebas de:

- » Detección de anticuerpos contra el virus
- » Detección de antígenos del virus
- » Detección de ARN/ADN viral
- » Cultivo del virus

En la práctica clínica las pruebas que se realizan en la sangre o el suero son de detección de anticuerpos. Las pruebas más comunes de este tipo suelen ser:

- » Pruebas rápidas
- » Ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA)

Se trata de pruebas confiables que tienen una sensibilidad y especificidad superior al 99%. Sin embargo, como toda prueba de anticuerpos, tienen que lidiar con el llamado “periodo de ventana”, que es el tiempo que puede transcurrir desde la infección por el VIH hasta que haya anticuerpos detectables que posibiliten que la persona dé un resultado positivo (también denominado reactivo) en la prueba serológica. Este periodo de ventana puede durar desde tres semanas

hasta seis meses a partir de la infección. La gran mayoría de personas infectadas seroconvierten alrededor de los tres meses y son muy pocas las que tardan seis meses en hacerlo. Estas pruebas, consideradas de tamizaje, deben ser repetidas y confirmadas en caso de resultar positivas de acuerdo a los algoritmos nacionales. Dado su alto grado de confiabilidad, toda persona con una prueba de anticuerpos para VIH repetidamente reactiva debe considerarse infectada. En el caso de personas asintomáticas dichas pruebas deben ser confirmadas por cualquiera de tres metodologías de detección de anticuerpos:

- » Western Blot
- » ELISA, de método diferente al empleado en el tamizaje inicial
- » Inmunofluorescencia

La frecuencia de falsos positivos en las pruebas de ELISA y Western Blot es sumamente baja (0.0004 a 0.0007%).

### **Causas de falsos positivos (poco comunes):**

- » Vacuna de influenza reciente
- » Embarazo (particularmente múltiparas)
- » Enfermedad del colágeno (lupus eritematoso sistémico)
- » Insuficiencia renal crónica
- » Error de rotulación o manejo de muestra

La frecuencia de falsos negativos es también muy rara y casi siempre se debe al periodo de ventana mencionado anteriormente. Según la prevalencia de la infección en la población, los falsos negativos pueden fluctuar de 0.03% a menos del 0.001%.

### **Causas de falsos negativos (poco comunes):**

- » Periodo de ventana
- » Enfermedad del colágeno (lupus eritematoso sistémico)
- » Sida avanzado (muy rara)
- » Error de rotulación o de manejo de muestra

En raras ocasiones las pruebas serológicas ELISA o Western Blot, pueden arrojar “resultados indeterminados”, ya que no son negativas pero tampoco detectan anticuerpos, lo que podría ser reportado como positivo.

## **Causas de resultados indeterminados:**

- » Infección aguda por VIH
- » Sida avanzado
- » Reacciones cruzadas de anticuerpos (linfoma, esclerosis múltiple, vacunación reciente)
- » Error de manejo de muestra
- » Idiopática

Toda persona con un resultado indeterminado debe ser evaluada en cuanto a factores de riesgo para la infección por VIH. Si estos factores existen, la prueba debe ser repetida en controles sucesivos en 1, 3 y 6 meses. Si la persona carece de factores de riesgo, el resultado indeterminado no debe ser desestimado y debe repetirse al mismo tiempo que se descarta una condición distinta a la infección por VIH.

En uso clínico existen pruebas de detección del virus que cuantifican copias del material genético viral por mililitro. Esta cuantificación se denomina carga viral y puede realizarse por dos metodologías:

- a) Amplificación del ARN viral
- b) Detección del ADN ramificado

Aunque es una prueba virológica, la carga viral puede dar falsos negativos especialmente en personas con títulos bajos, razón por la cual no debe reemplazar a las pruebas de anticuerpos para diagnosticar la infección por VIH. La carga viral en personas sintomáticas con enfermedad avanzada se cuantifica en el orden de los miles, cientos de miles y con frecuencia más de un millón de copias por mililitro (ml). La carga viral se utiliza principalmente para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral. Por los métodos actuales, la carga viral mínima que se puede cuantificar es de 40 ó 50 copias por ml y niveles inferiores a este valor se catalogan como “indetectables”. Ni el médico ni el paciente en tratamiento deben interpretar esto como erradicación o curación dado que siempre persiste la replicación viral.

Las pruebas virológicas que pueden utilizarse en los niños son:

- » Pruebas para detectar el ADN del VIH
- » Pruebas para detectar el ARN del VIH
- » Pruebas para detectar el antígeno p24

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real permite detectar ARN o ADN del VIH y varios métodos automatizados están disponibles comercialmente. Las pruebas ultrasensibles de antígeno p24 pueden ser una alternativa para usar en entornos de recursos limitados.

En ausencia de estas pruebas, el diagnóstico de sida en neonatos y lactantes descansa forzosamente en sus manifestaciones clínicas y la serología positiva de la madre. En los niños mayores de 18 meses, las pruebas serológicas —inclusive las pruebas rápidas— pueden usarse de manera confiable para diagnosticar la infección por el VIH de la misma manera que se utilizan en los adultos.

Cuando se diagnostica la infección en un recién nacido o lactante lo más probable es que la madre también esté infectada, así como también puede estarlo el padre y los hermanos. Es importante entonces proporcionar una consejería apropiada y apoyo familiar al realizarles las pruebas de VIH.

## **4.2 CONSEJERÍA Y PRUEBAS DE VIH EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS**

En el pasado, la consejería se basaba en preparar a las personas para la prueba de VIH y compartir con ellos mensajes educativos generales para la prevención de la infección. Este enfoque se ha abandonado porque no logra reducir el riesgo de infección al punto deseable. El enfoque actual centrado en el usuario se fundamenta en la interacción entre el paciente y el consejero para fomentar la realización de pruebas de VIH en personas de alto riesgo, involucrarlos en el proceso de consejería, centrar la sesión en las situaciones de riesgo y establecer metas para reducir esas situaciones.

Actualmente se recomienda realizar la prueba de VIH a todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de tuberculosis de forma accesible, voluntaria y confidencial, acompañada de consejería. Los beneficios de la realización de la prueba de VIH para el paciente con tuberculosis son múltiples y entre ellos se pueden mencionar:

- » Mejorar el manejo de la tuberculosis y de sus complicaciones en la persona con VIH
- » Evitar medicamentos con toxicidad para la persona con VIH
- » Mejor diagnóstico y manejo de otras condiciones asociadas al VIH
- » Uso de profilaxis con TMP-SMX para prevenir infecciones oportunistas y reducir la mortalidad
- » Uso oportuno de la terapia antirretroviral
- » Proporcionar consejería a pacientes acerca del sida y su pronóstico
- » Promover prácticas de sexo seguro (abstinencia, fidelidad mutua, reducción de parejas)
- » Promover el uso del condón para disminuir la transmisión
- » Proporcionar consejería al grupo familiar acerca de la transmisión del VIH y su prevención.

La práctica de la consejería y prueba de VIH en el contexto de un diagnóstico de tuberculosis tiene algunas particularidades que la diferencian de la consejería y prueba voluntaria, ofrecidos a las personas que espontáneamente acuden a los servicios. El paciente con tuberculosis no ha venido espontáneamente a realizarse la prueba, y por consiguiente, en la mayoría de los casos podría no estar preparado para hacérsela. Si a esto se suma que la tuberculosis en muchas partes sigue siendo una enfermedad estigmatizante, cuyo diagnóstico puede ser difícil de asimilar para el paciente, es fácil visualizar la conveniencia de posponer una o dos semanas la consejería y el ofrecimiento de la prueba de VIH. Esto es factible dada la supervisión terapéutica estricta de la tuberculosis bajo DOTS/TAES, que hace que la posibilidad de perder al paciente sea muy baja, aunque es una recomendación sujeta a las normas de cada país y a las condiciones particulares de los pacientes.



A continuación se enumeran de manera secuencial y resumida los pasos que deben darse para llevar a cabo una sesión de consejería de VIH en pacientes con tuberculosis, incluyendo la realización de la prueba.

### **Paso 1. Presentación**

Este paso permite evaluar el conocimiento previo que el paciente tiene sobre el VIH y su relación con la tuberculosis. Aquí se explica que las personas con tuberculosis tienen mayor probabilidad de estar infectadas con el VIH y cómo en un número importante de casos esta enfermedad es la primera manifestación de la infección por el VIH. Se enfatiza que la tuberculosis es curable y el VIH tratable.

### **Paso 2. Evaluación del riesgo**

Este paso se centra en el riesgo individual de cada paciente. El encargado de la atención del paciente evalúa las situaciones de riesgo, la frecuencia con que está expuesto a estas situaciones y la exposición de riesgo más reciente, así como el riesgo de sus parejas. Aquí se indaga sobre situaciones que hacen más vulnerable al paciente, como alcoholismo, toxicomanía, indigencia, etc. Al finalizar se invita al paciente a realizarse la prueba.

### **Paso 3. Realización de la prueba**

Antes de proceder a tomar la muestra de sangre atendiendo todas las medidas de bioseguridad pertinentes, es importante asegurarse de que el paciente con tuberculosis comprende el significado del resultado y sus implicaciones. La prueba debe ser voluntaria y su aceptación debe ceñirse cuidadosamente a las regulaciones legales del país. Deben aplicarse todas las medidas que garanticen la confidencialidad del paciente.

### **Paso 4. Comunicación del resultado de la prueba**

Se debe informar sobre el resultado de la prueba cuando el paciente regresa, al inicio de la sesión. Es fundamental asegurarse de que el

paciente entiende con claridad el significado. Al comunicar un resultado negativo se debe agregar que esto significa que no está infectado por el VIH, y aclarar cuidadosamente sobre el periodo de ventana. En estos casos el énfasis se centra en ayudar a los pacientes con tuberculosis a seguir sin ser infectados con el VIH. Al comunicar un resultado positivo se debe explicar qué significa que está infectado con el VIH, y no debe continuarse con los otros pasos hasta que se aclaren todas las inquietudes y dudas. Se le explica al paciente que será remitido a los servicios especializados en VIH donde le harán otros exámenes para confirmar el diagnóstico y evaluar mejor su estado de salud.

### **Paso 5. Definir un plan de reducción de riesgos**

Este es uno de los aspectos más importantes de la consejería. El plan debe ser realista y con metas específicas que le permitan al paciente reducir los comportamientos de riesgo que se han identificado en conjunto con el consejero. Debe incluir el alentar al paciente a hablar con sus parejas actuales y futuras, así como instrucciones generales sobre el uso de preservativos. El seguimiento a los compromisos adquiridos en el plan de reducción de riesgos es fundamental para lograr el éxito en la prevención de la infección por el VIH o su transmisión.

### **Paso 6. Identificar fuentes de apoyo**

Una de las clave del éxito para los pacientes con resultado negativo es contar con apoyo para cumplir el plan elaborado para la reducción del riesgo. Para los pacientes con resultado positivo es de utilidad identificar de antemano las redes de apoyo existentes, tanto las de carácter comunitario, psicosocial y espiritual, como los grupos de apoyo y soporte a las personas con VIH. Uno de los apoyos más importantes que puede recibir el paciente es el de sus allegados, amigos o parientes, a quienes haya decidido revelar su condición. El consejero puede ayudarlo a identificarlas y a evaluar dicho potencial. El paciente coinfectado deberá tener claro dónde obtener atención integral, que incluya tratamiento antirretroviral y para infecciones oportunistas.

## 4.3 DIAGNÓSTICO DE SIDA

El diagnóstico de sida es clínico y de laboratorio. A la evidencia serológica repetida se suman signos, síntomas y diagnósticos característicos, que combinados permiten distinguir la infección por VIH, del sida. Esta distinción tiene importancia clínica, ya que el diagnóstico de sida debe conducir al pronto establecimiento de tratamiento antirretroviral e importancia epidemiológica, porque el registro de las personas con la infección asintomática por VIH da una información invaluable para determinar las tasas de transmisión recientes.

A continuación se presenta la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre determinación de estadios clínicos del VIH en adultos y adolescentes.

### **Cuadro 7. Determinación de estadios clínicos del VIH en adultos y adolescentes—Clasificación OMS**

#### **Estadio clínico 1**

- Asintomático
- Linfadenopatías generalizadas persistentes

#### **Estadio clínico 2**

- Pérdida de peso moderada e idiopática (<10 % del peso corporal supuesto o real)<sup>1</sup>
- Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, otitis media, faringitis)
- Herpes zoster
- Queilitis angular
- Úlceras orales recurrentes
- Erupciones papulares pruriginosas
- Dermatitis seborreica
- Onicomycosis

## Cuadro 7. Determinación de estadios clínicos del VIH en adultos y adolescentes—Clasificación OMS (cont.)

### Estadio clínico 3

- Pérdida de peso importante e idiopática<sup>2</sup> (>10% del peso corporal supuesto o real)
- Diarrea crónica idiopática de más de un mes de duración
- Fiebre persistente idiopática (superior a 37.5°C, intermitente o constante durante más de un mes)
- Candidiasis oral persistente
- Leucoplasia oral vellosa
- Tuberculosis pulmonar
- Infecciones bacterianas graves (neumonía, empiema, piomiositis, infecciones óseas o articulares, meningitis, bacteriemia)
- Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda
- Anemia (<8g/dl), neutropenia (<500/ml) y/o trombocitopenia crónica (<50 000/ml) idiopáticas

### Estadio clínico 4<sup>3</sup>

- Síndrome de desgaste por el VIH
- Neumonía por *PneumocystisPneumocystis*
- Neumonía bacteriana grave recurrente
- Infección crónica por herpes simple (bucolabial, genital o anorrectal de más de un mes de duración o visceral de cualquier localización)
- Candidiasis esofágica (o traqueal, bronquial o pulmonar)
- Tuberculosis extrapulmonar
- Sarcoma de kaposi
- Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos)
- Toxoplasmosis del sistema nervioso central
- Encefalopatía por VIH
- Criptococosis extrapulmonar incluida la meningitis
- Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Criptosporidiosis crónica
- Isosporiasis crónica

continúa

## **Cuadro 7. Determinación de estadios clínicos del VIH en adultos y adolescentes—Clasificación OMS (cont.)**

- Micosis diseminada (histoplasmosis extrapulmonar o coccidioidomicosis)
- Septicemia recurrente (incluida la debida a salmonelas no tíficas)
- Linfoma no Hodgkin de linfocitos B o cerebral
- Carcinoma cervical invasivo
- Leishmaniasis atípica diseminada
- Nefropatía o miocardiopatía sintomática asociada al VIH

- 1 Al determinar el peso corporal de las mujeres embarazadas debe tenerse en cuenta el aumento de peso previsto durante la gestación.
- 2 Por idiopática se entiende que el signo no se explica por ninguna otra causa.
- 3 Algunas especificaciones adicionales pueden ser incluidas a nivel regional como la tripanosomiasis americana (meningoencefalitis o miocarditis).

# Tratamiento de la tuberculosis en personas con VIH

## 5.1 GENERALIDADES

En general, para el tratamiento de la tuberculosis en personas con o sin VIH se utilizan los mismos medicamentos, las mismas dosis y la misma duración.

### 5.1.1 Definiciones de caso de tuberculosis

Los clínicos deben manejar las mismas definiciones de caso que habitualmente se manejan para el registro y reporte de los casos de tuberculosis en los programas de control de la TB, porque dichas definiciones de casos, al diferenciar pacientes nuevos de aquellos con tratamiento previo, han de determinar el tratamiento.

Las definiciones de caso de TB definidas a continuación están basadas en el nivel de certeza diagnóstica y si está disponible o no la confirmación de laboratorio.

**Caso sospechoso de tuberculosis:** cualquier persona que presenta síntomas o signos sugestivos de tuberculosis.

**Caso de tuberculosis:** un caso definitivo de tuberculosis o uno en el que clínicamente se ha hecho el diagnóstico de tuberculosis y se ha decidido tratar con un curso completo de tratamiento antituberculoso.

**Caso definitivo de tuberculosis:** un paciente con complejo *Mycobacterium tuberculosis* identificado en un espécimen clínico, por cultivo o métodos nuevos como una prueba de amplificación de ácido nucleico.

Los casos de tuberculosis también se clasifican de acuerdo a:

- » Sitio anatómico de la enfermedad
- » Resultados bacteriológicos (incluyendo drogorresistencia)
- » Historia de tratamiento previo
- » Resultado serológico de prueba de VIH

**Sitio anatómico de la enfermedad:** en general los regímenes de tratamiento son los mismos independientemente del sitio de la tuberculosis. La importancia de definir el sitio es identificar a los infecciosos (TB pulmonar o laríngea).

**TB pulmonar:** es un caso de tuberculosis (ver definición anterior) que involucra parénquima pulmonar. Las tuberculosis miliares se clasifican como pulmonares porque tienen lesiones en los pulmones. Los pacientes que tienen tanto TB pulmonar como extrapulmonar son clasificados como pulmonares.

**TB extrapulmonar:** es un caso de tuberculosis (ver definición anterior) que involucra órganos distintos de los pulmones (Ej: ganglios, pleura, abdomen, pericardio, meninges, etc). El diagnóstico se basa en por lo menos un espécimen clínico con *M. tuberculosis* o evidencia histológica o fuerte evidencia clínica seguidos de la decisión por un clínico de tratar con un curso completo de tratamiento antituberculoso.

**Resultados bacteriológicos:** se refiere a los resultados de esputo de los casos pulmonares o la identificación de *M. tuberculosis* en cualquier caso mediante cultivo o métodos nuevos (ver capítulo II).

**Historia de tratamiento previo:** los pacientes con tratamiento previo son importantes de identificar porque tienen un riesgo incrementado de drogorresistencia incluyendo TB-MDR. El tratamiento dependerá de clasificarlo apropiadamente como recaída, abandono o fracaso (ver sección siguiente).

**Resultado de prueba serológica para VIH:** establecer el diagnóstico de co-infección TB/VIH es determinante en las decisiones de profilaxis con TMP/SMX y tratamiento con ARV. Es importante recordar que aunque la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis*

está indicada cuando la persona con VIH tiene un recuento de linfocitos CD4 menor a 200 células/mm<sup>3</sup>, dada la frecuencia y la alta mortalidad asociada a ella todo paciente que se ha establecido o se sospecha que está coinfectado con TB/VIH debe recibir profilaxis con TMP/SMX (1 tableta 160/800mg v.o. c/día) por lo menos hasta que se conozca el recuento de linfocitos CD4. Esto se debe a que es un medicamento generalmente disponible, con un probable efecto protector adicional sobre infecciones bacterianas y malaria, que ha demostrado importantes reducciones en la mortalidad de las personas coinfectadas.

### 5.1.2 Categorías de pacientes con TB para su registro al momento del diagnóstico

Los pacientes con TB se clasifican desde el punto de vista programático al momento del diagnóstico en una de las siguientes categorías:

- » **Nuevo:** un paciente que nunca ha tomado medicamentos anti-tuberculosos o que los ha tomado por menos de un mes.
- » **Recaída:** un paciente con TB que recibió tratamiento previo y que fue declarado curado o con tratamiento terminado y que nuevamente ha desarrollado TB bacteriológicamente positiva (esputo o cultivo).
- » **Fracaso:** un paciente que después de cinco meses de tratamiento sigue presentando o vuelve a presentar una baciloscopia positiva. También se dice del paciente con baciloscopia negativa antes de iniciar la terapia, pero positivo tras el segundo mes de tratamiento.
- » **Abandono o tratamiento posterior a interrupción:** un paciente con tuberculosis que después de haber interrumpido por un mes o más, regresa a tratamiento bacteriológicamente positivo.
- » **Tratamiento después de fracaso:** un paciente que inicia un régimen de retratamiento después de haber fracasado un tratamiento previo.
- » **Transferido:** un paciente que ha sido transferido de otro registro de tuberculosis para continuar tratamiento.



- » **Otro:** todos los pacientes que no caben en las definiciones anteriores. Este grupo incluye los casos crónicos que continúan con baciloscopias positivas al final de un régimen de retratamiento.

## 5.2 REGÍMENES DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, recomiendan regímenes estandarizados.

**Tabla 2. Medicamentos antituberculosos de primera línea**

Medicamento de primera línea (abreviatura)	Modo de acción	Potencia	Dosis recomendada (mg/kg peso)			
			Diaria	Max (mg)	Intermitente (3v / semana)	Max (mg)
isoniacida (H)	Bactericida	Alta	5 (4 – 6)	300	10(8 – 12)	900
rifampicina (R)	Bactericida	Alta	10 (8 – 12)	600	10(8 – 12)	600
pirazinamida (Z)	Bactericida	Baja	25 (20- 30)	...	...	...
etambutol (E)	Bacteriostático	Baja	15 (15- 20)	...	30(25 – 35)	...
estreptomina (S)*	Bactericida	Baja	15 (12- 18)	1000	...	...

\* Los pacientes mayores de 60 años o que pesan menos de 50 kg podrían no tolerar más de 500–750 mg/d, por lo que algunas guías recomiendan reducir la dosis a 10 mg/kg/día en los pacientes con estas características.

Existe un código estándar para los regímenes de tratamiento antituberculoso. Cada medicamento tiene una abreviatura (ver tabla anterior). Un régimen tiene dos fases y cada una consiste en una combinación de medicamentos. El número antes de una fase es la duración de esa fase en meses. Un subnumeral después de una letra es el número de dosis semanales de ese medicamento. Si no hay un

subnumeral después de una letra eso significa que el tratamiento con ese medicamento es diario.

Ejemplo: 2HRZE (2 meses de isoniacida, rifampicina, pirazina-mida y etambutol)

Los programas nacionales de TB deben utilizar tres regímenes estándar:

- » Régimen para pacientes nuevos: 2HRZE/4HR
- » Régimen de retratamiento con medicamentos de primera línea: 2HRZES/1HRZE/5HRE
- » Régimen para MDR (ver capítulo VII)

En el régimen para pacientes nuevos la fase inicial o intensiva (dos meses) con la combinación de cuatro medicamentos elimina rápidamente los bacilos en división activa, lo que contribuye a la disminución de la contagiosidad, evita la selección de cepas resistentes a medicamentos, especialmente a la isoniacida, y contribuye a la mejoría clínica del paciente. En la segunda fase o de continuación (cuatro meses) se utilizan dos medicamentos con el fin de eliminar a los bacilos en división intermitente. En los casos de tuberculosis extrapulmonar con riesgo serio de discapacidad y de difícil evaluación de respuesta al tratamiento (tuberculosis ósea o articular) o con riesgo serio de mortalidad (tuberculosis del sistema nervioso central) la segunda fase se puede prolongar hasta completar 9 a 12 meses de tratamiento respectivamente.

En la primera fase del tratamiento antituberculoso se recomienda administración diaria de la medicación; en la segunda fase se recomienda en forma diaria o al menos tres veces por semana. Todas las ingestas de medicamentos deben ser directamente observadas por el personal de salud o una persona capacitada para tal fin. **NO** se recomienda la administración bisemanal de la medicación antituberculosa.

#### Régimen estándar para pacientes nuevos con TB

Fase inicial o intensiva	Fase segunda o de continuación
2 meses de HRZE	4 meses de HR

### Frecuencia de dosificación para pacientes nuevos con TB

Fase inicial	Fase inicial	Comentario
a) Diaria	Diaria	Idealmente
b) Diaria	3 veces por semana	Es una alternativa aceptable para cualquier paciente nuevo con TB recibiendo terapia directamente observada con o sin VIH

### Régimen estándar para pacientes con TB previamente tratados (abandonos y recaídas)

Fase inicial o intensiva	Fase segunda o de continuación
2 meses de HRZES seguido de 1 mes de HRZE	5 meses de HRE

### Frecuencia de dosificación para pacientes con TB previamente tratados

Fase inicial	Fase inicial	Comentario
a) Diaria	Diaria	Idealmente
b) Diaria	3 veces por semana	Es una alternativa aceptable para cualquier paciente con TB previamente tratado con o sin VIH recibiendo terapia directamente observada.

## 5.3 SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Todos los pacientes con TB deben ser monitorizados para evaluar la respuesta al tratamiento. El peso corporal debe ser registrado cada mes y las dosis de medicamentos ajustadas a los cambios que se produzcan. Debe instruirse a todos los pacientes para que reporten persistencia o reaparición de los síntomas de TB (incluyendo pérdida de peso), síntomas de efectos adversos o interrupciones de tratamiento. En los pacientes con TB extrapulmonar la forma usual de evaluar la respuesta al tratamiento es mediante la clínica, siendo el registro del

peso una herramienta muy importante. El monitoreo bacteriológico es más útil en los casos de TB pulmonar baciloscopia positiva que en aquellos con baciloscopia negativa, y en ambos el monitoreo del tratamiento de TB con radiografía de tórax es innecesario y poco confiable.

### **5.3.1 Evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes nuevos con TB pulmonar y VIH**

En todas las personas con VIH se debe realizar al inicio del tratamiento cultivo y prueba de sensibilidad a drogas. En los pacientes nuevos con TB pulmonar con baciloscopia positiva o negativa debe realizarse una baciloscopia de control al finalizar la fase inicial o intensiva de tratamiento. Cuando esta baciloscopia es negativa el paciente nuevo es monitorizado con nuevas baciloscopias hasta el quinto y sexto mes.

Un resultado positivo de esta baciloscopia al final de la fase intensiva tiene escaso valor predictivo para determinar qué pacientes van a tener recaídas, pero es importante porque debe ocasionar además de una nueva evaluación mediante baciloscopia al tercer mes, una búsqueda de explicación que tome en cuenta las siguientes posibilidades:

- » La fase inicial de tratamiento fue pobremente supervisada y como resultado la adherencia del paciente también fue pobre
- » Las dosis de medicamentos fueron inferiores a lo recomendado
- » La resolución es lenta porque el paciente tenía extensas cavidades y una carga bacilar inicial grande
- » Hay comorbilidades que interfieren ya sea con la adherencia o con la respuesta
- » Bacterias no viables son todavía visibles por microscopía
- » El paciente tiene tuberculosis drogorresistente que no está respondiendo a tratamiento con medicamentos de primera línea

Todos los pacientes con baciloscopia positiva al final de la fase intensiva pasan a la segunda fase, y no se prolonga por un mes la fase intensiva como se recomendaba en el pasado. Esto se debe a que no hay evidencia para recomendar esta práctica en pacientes usando regímenes con rifampicina por 6 meses. Los pacientes con baciloscopia

positiva al final de la fase intensiva necesitan una nueva baciloscopia al final del segundo mes, y si esta es positiva debe realizarse un cultivo y pruebas de sensibilidad a drogas para detectar resistencia y cambiar el tratamiento sin esperar al quinto o sexto mes.

Cuando la baciloscopia al final del segundo mes es negativa, de todas maneras se realizan las baciloscopias de rutina al final del quinto y sexto mes. Si éstas son positivas, debe solicitarse además cultivo y PSD.

Una baciloscopia o cultivo de esputo positivos al quinto mes o posteriormente se define como un fracaso de tratamiento y requiere cambio de tratamiento. Igualmente en caso de detección de TB MDR en cualquier momento (ver capítulo VII).

**Tabla 3. Monitoreo de esputo por BK en pacientes nuevos con TB pulmonar y VIH**

Meses de tratamiento					
1	2	3	4	5	6
[=====	=====]	[-----	-----	-----	-----]
En el inicio obtener cultivo PSD	•			• *  Si BK+, ob- tener cultivo, PSD**	• *  Si BK+, obtener cultivo, PSD**
<b>Si hay BK + en el mes 2, obtener nuevamente esputo en el mes 3. Si el esputo es positivo en el mes 3, obtener cultivo y PSD.</b>					

*continúa*

**Tabla 3. Monitoreo de esputo por BK en pacientes nuevos con TB pulmonar y VIH (cont.)**

[=====]	=====]	[-----	-----	-----	-----
=====	•  (BK+ obtener cultivo, PSD)	• Si BK+, obtener cultivo, PSD**		-  • Si BK+, obtener cultivo, PSD**	]• Si BK+, obtener cultivo, PSD**

Clave:

[=====] Fase intensiva de tratamiento (HRZE)

[------] Fase de continuación (HR)

• Baciloscopia (BK)

BK+ Baciloscopia positiva

\* Omitir si paciente era BK negativo al comienzo del tratamiento.

\*\* BK o cultivo positivo al mes 5 o posteriormente (o detección de TB MDR en cualquier momento) se define como fracaso del tratamiento y necesita ser registrado nuevamente y recibir cambio de tratamiento.

Si un paciente es detectado con una cepa multidrogorresistente de TB en cualquier punto del tratamiento, este es declarado un fracaso y el paciente debe ser registrado de nuevo y debe ser referido a un programa de tratamiento para TB MDR.

(Adaptado de: *Treatment of Tuberculosis. Guidelines. WHO. Geneva. 2010.*)

### 5.3.2 Evaluación de los pacientes con TB pulmonar y VIH en retratamiento

En todos los pacientes debe obtenerse cultivo y PSD al comienzo del retratamiento. En estos pacientes rutinariamente se realizan baciloscopias al tercer mes (final de la fase intensiva), al final del quinto mes y al octavo mes (final del tratamiento). En cada una de estas etapas debe obtenerse cultivo y PSD cuando las baciloscopias resultan positivas.

Una baciloscopia o cultivo de esputo positivos al quinto mes o posteriormente (o detección de TB MDR en cualquier punto) se define como un fracaso de tratamiento y requiere cambio del mismo (ver capítulo VII).

**Tabla 4. Monitoreo de esputo por BK en pacientes con TB pulmonar y VIH que reciben el régimen de retratamiento de 8 meses con medicamentos de primera línea.**

1	2	3	4	5	6	7	8
[====	====	=====]	[----	-----	----	----	-----]
En el inicio obtener cultivo, PSD		•  Si BK+, obtener cultivo, PSD		•  Si BK+, obtener cultivo, PSD			•  Si BK+, obtener cultivo, PSD

Clave:

[=====]

Fase intensiva: 2 meses de HRZES seguidos de 1mes de HRZE

[-----]

Fase de continuación de 5 meses de HRE

•

Baciloscopia (BK)

BK +

Baciloscopia positiva

\* Una baciloscopia o cultivo de esputo positivos al mes 5 o posteriormente (o detección de TB MDR en cualquier punto) se define como un fracaso de tratamiento y requiere ser registrado nuevamente y recibir cambio de tratamiento (ver capítulo VII)

Si un paciente es detectado con una cepa multidrogorresistente de TB en cualquier punto del tratamiento, este es declarado un fracaso y el paciente es registrado de nuevo y debe ser referido a un programa de tratamiento para TB MDR.

(Adaptado de: *Treatment of Tuberculosis. Guidelines. WHO. Geneva. 2010.*)

### 5.3.3. Categorías de pacientes con TB para su registro como resultados de tratamiento

- » **Cura:** un paciente cuya baciloscopia o cultivo es positivo al comienzo del tratamiento pero que se tornó baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y en por lo menos un control previo.
- » **Tratamiento completado:** un paciente que completó tratamiento pero que no tiene una baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y en por lo menos un control previo.
- » **Fracaso de tratamiento:** un paciente cuya baciloscopia o cultivo es positivo a los cinco meses o posteriormente durante el tra-

tamiento. También se incluyen en esta definición los pacientes a los que se les ha encontrado TB MDR en cualquier punto del tratamiento, independientemente de si son casos con baciloscopia positiva o negativa.

- » **Fallecido:** un paciente que fallece por cualquier motivo durante el tratamiento.
- » **Abandono:** un paciente cuyo tratamiento fue interrumpido por un mes o más.
- » **Transferido:** un paciente que ha sido transferido a otra unidad de registro y reporte y cuyo resultado de tratamiento se desconoce.
- » **Tratamiento exitoso:** la suma de curaciones y tratamientos completados.

## 5.4 IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

La mayoría de las personas con VIH completan su tratamiento anti-tuberculoso sin efectos adversos significativos. Está descrito, sin embargo, que los efectos adversos son más comunes en las personas con VIH que en aquellas sin VIH, particularmente a medida que avanza la inmunosupresión. Es por ello que un buen monitoreo clínico es necesario. El monitoreo de laboratorio de rutina no es necesario.

Los efectos adversos de los medicamentos pueden prevenirse cuando el médico está al tanto de las patologías o condiciones de base del paciente (VIH, alcoholismo, diabetes, insuficiencia renal, embarazo) y conoce los efectos adversos de los medicamentos. Por ejemplo, la neuropatía periférica causada por isoniacida que es más común en personas con VIH, alcohólicos o diabéticos, puede prevenirse administrando 50mg diarios de piridoxina.

Una parte del buen monitoreo clínico es educar a los pacientes y sus familias acerca de los efectos adversos y preguntar acerca de ellos en cada visita al consultorio. Los efectos adversos menores deben ser manejados con información, medidas específicas y motivación, que



conduzcan a completar el tratamiento. Por ejemplo, informar a los pacientes que la rifampicina puede colorear de rojo o naranja todas las secreciones corporales (orina, lágrimas, semen y sudor) para evitar alarma y sobre todo, el abandono del tratamiento.

Los efectos adversos mayores deben llevar a la interrupción inmediata del medicamento bajo sospecha y a manejo hospitalario.

**Cuadro 8. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos**

Medicamento	Efectos adversos comunes	Efectos adversos/raros
Isoniacida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatía periférica</li> <li>• Hepatitis ( &gt;40 años)</li> <li>• Somnolencia/letargia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• Dolor articular</li> <li>• Exantema</li> <li>• Reacciones lupoides</li> <li>• Agranulocitosis</li> <li>• Psicosis aguda</li> <li>• Pelagra</li> </ul>
Rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: anorexia, náusea, vómitos</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• Disminución de la efectividad de los anticonceptivos orales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Síndrome tipo influenza</li> <li>• Colitis pseudomembranosa</li> <li>• Osteomalacia</li> <li>• Anemia hemolítica</li> <li>• Choque</li> <li>• Exantema</li> </ul>
Pirazinamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgias</li> <li>• Hepatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas gastrointestinales</li> <li>• Exantema</li> <li>• Anemia sideroblástica</li> </ul>
Estreptomina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ototoxicidad y daño al nervio vestibular (también al feto)</li> <li>• Nefrotoxicidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> </ul>
Etambutol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuritis óptica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Neuropatía periférica</li> </ul>

**Cuadro 9. Manejo de efectos adversos de los medicamentos antituberculosos basado en los síntomas**

Efectos adversos	Medicamento(s) probablemente responsable	Manejo
<b>Menores</b>		Continuar medicamentos anti-TB, revisar dosis
Anorexia, náusea, dolor abdominal	pirazinamida, rifampicina, isoniacida	Dar las tabletas con comidas pequeñas o por la noche antes de acostarse. Aconsejar al paciente que ingiera las pastillas despacio con pequeños tragos de agua. Si los síntomas persisten o empeoran, o hay vómitos persistentes o signos de hemorragia, considerar el efecto adverso como mayor y referir
Artralgias	pirazinamida	Dar aspirina o antiinflamatorios, no esteroides o acetaminofén
Sensación de hormigueo, urente, o adormecimiento en las manos o pies	isoniacida	Dar piridoxina 50–75mg cada día
Somnolencia	isoniacida	Dar confianza. Dar las tabletas antes de acostarse
Orina roja o naranja	rifampicina	Dar confianza. Antes del tratamiento debe informarse al paciente que esto puede suceder y es normal
<b>Mayores</b>		
Exantema con o sin prurito	estreptomicina, pirazinamida, rifampicina, isoniacida	Descontinuar todos los medicamentos
Hipoacusia	estreptomicina	Descontinuar estreptomicina

*continúa*

**Cuadro 9. Manejo de efectos adversos de los medicamentos antituberculosos basado en los síntomas (cont.)**

Mareos (vértigo y nistagmus)	estreptomicina	Descontinuar estreptomicina
Ictericia (excluidas otras causas) hepatitis	isoniacida, pirazinamida, rifampicina	Descontinuar medicamentos anti-TB
Confusión (sospechar falla hepática aguda si hay ictericia)	Casi todos los medicamentos anti-TB	Descontinuar medicamentos anti-TB y enviar urgentemente pruebas de función hepática
Trastornos visuales (excluir otras causas)	etambutol	Descontinuar etambutol
Choque, púrpura, insuficiencia renal aguda	rifampicina	Descontinuar rifampicina y no volver a utilizar
Disminución de diuresis	estreptomicina	Descontinuar estreptomicina


## 5.5 MANEJO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS

Es importante establecer si el prurito y exantema no estaban presentes antes de comenzar el tratamiento antituberculoso ya que muchas personas con VIH padecen de lesiones cutáneas pruriginosas (escabiosis, micosis superficiales, dermatitis eosinofílica, etc.) o están tomando otros medicamentos que producen dichas reacciones cutáneas (TMP/SMX, pirimetamina, etc.)

Si un paciente refiere prurito y otras causas obvias son excluidas, se pueden usar antihistamínicos al mismo tiempo que se continúa el tratamiento antituberculoso y se observa al paciente estrechamente y de manera hospitalaria. Si se desarrolla exantema, es necesario detener el tratamiento antituberculoso y esperar a que el problema cutáneo se resuelva.

Quando se desconoce el medicamento responsable de la reacción, la tabla a continuación muestra el abordaje estándar para la reintroducción de los medicamentos antituberculosos con el fin de encontrar el medicamento responsable.

**Tabla 5. Reintroducción secuencial de los medicamentos antituberculosos después de reacciones cutáneas**

Medicamento	Probabilidad de causar la reacción	Dosis de prueba		
		Día 1	Día 2	Día 3
Isoniacida	Menos probable	50mg	300mg	300mg
Rifampicina		75mg	300mg	Dosis plena
Pirazinamida		250mg	1g	Dosis plena
Etambutol		100mg	500mg	Dosis plena
Estreptomicina	Más probable	125mg	500mg	Dosis plena

La dosis de prueba comienza con la isoniácida, el medicamento antituberculoso menos probable de ser responsable de la reacción cutánea. La pequeña dosis inicial permite una reacción menos severa que la dosis plena. Se repite el procedimiento añadiendo un medicamento a la vez, hasta que la reacción después de añadir uno en particular identifique el medicamento responsable.

Si el medicamento responsable de la reacción es la pirazinamida, el etambutol o la estreptomicina, hay que reanudar el tratamiento antituberculoso sin el medicamento causante. De ser posible hay que reemplazar el medicamento con otro. Hay que considerar la reanudación del tratamiento como el nuevo inicio del tratamiento. Esto prolonga el tiempo total de tratamiento pero disminuye el riesgo de recaída.

### **Desensibilización**

Rara vez los pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad a los dos medicamentos más potentes contra la tuberculosis: la isoniácida y rifampicina. Estos medicamentos son la columna vertebral del tratamiento acortado. La desensibilización en los pacientes con la

coinfección TB/VIH necesita ser considerada cuidadosamente debido al riesgo de toxicidad severa.

El siguiente método puede ser usado para la desensibilización:

- a) Empiece la desensibilización con la décima parte de la dosis normal.
- b) Incremente la dosis un décimo de la dosis normal cada día hasta que el paciente alcance la dosis plena en el décimo día.

Al terminar la desensibilización se administra el medicamento como parte del régimen de tratamiento usual. Si es posible, durante la desensibilización hay que administrar dos medicamentos que el paciente no ha tomado antes. Esto es con el fin de evitar el riesgo de desarrollo de resistencia a los medicamentos mientras se realiza la desensibilización.

## 5.6 MANEJO DE LA HEPATITIS MEDICAMENTOSA

Cuando se sospecha una hepatitis medicamentosa por fármacos antituberculosos, es importante descartar antes de decidir un curso de acción, particularmente en personas con VIH, otras posibles causas como la hepatitis viral aguda. La ictericia no debe tomarse como prueba de hepatitis ya que un medicamento como la rifampicina puede causar ictericia colestásica asintomática. Siempre que sea posible deben realizarse pruebas de función hepática, que cuando se trata de una hepatitis medicamentosa se caracterizarán por un aumento marcado de la aspartato aminotransferasa (AST) superior a un relativo menor aumento de la alanino aminotransferasa (ALT). Hay que recordar que la persona con VIH tiene otras razones que pueden explicar las elevaciones discretas de las aminotransferasas, como son algunas infecciones oportunistas y los medicamentos para su tratamiento.

La mayor parte de las drogas antituberculosas pueden producir hepatotoxicidad. La isoniacida, rifampicina y pirazinamida son frecuentemente las más responsables. En la hepatitis medicamentosa,

evidenciada por un aumento de las pruebas anteriores a niveles más de cinco veces el rango superior de lo normal, los medicamentos deben interrumpirse hasta que las pruebas de función hepática han revertido a lo normal. Cuando no es posible realizar pruebas de función hepática es recomendable esperar unas dos semanas adicionales a la desaparición de la ictericia antes de reiniciar el tratamiento. En la mayoría de los casos el paciente puede reiniciar el mismo régimen de tratamiento con todos los medicamentos a la vez sin que retorne la hepatitis.

El medicamento más hepatotóxico de todos los antituberculosos es la pirazinamida, por lo que si la hepatitis medicamentosa ha puesto en riesgo la vida es más seguro usar un régimen con isoniacida y rifampicina y dos medicamentos no hepatotóxicos, tales como el 2SHRE y 6HR como se haría en un paciente con enfermedad hepática grave.

Una persona con VIH y gravemente enferma con tuberculosis y hepatitis medicamentosa, puede fallecer sin tratamiento antituberculoso. En estos casos el paciente debe recibir dos o más medicamentos de los menos hepatotóxicos, como estreptomycin y etambutol. Después de que la hepatitis se ha resuelto se deberá iniciar el tratamiento usual.

## **5.7 TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA PREVIA**

Las personas portadoras de virus de hepatitis, historia de hepatitis aguda y consumo excesivo de alcohol pueden recibir el régimen de tratamiento habitual siempre y cuando no haya evidencia de enfermedad hepática crónica descompensada. En los pacientes con enfermedad hepática inestable o avanzada deben obtenerse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, y cuando la alanina aminotransferasa (ALT) está elevada más de tres veces su valor normal antes de empezar el tratamiento, es necesario considerar uno de los tres regímenes de tratamiento siguientes según la gravedad:

- a) Dos drogas hepatotóxicas  
9 meses de isoniacida, rifampicina y etambutol  
2 meses de isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomina seguidos de 6 meses de isoniacida y rifampicina
- b) Una droga hepatotóxica  
2 meses de isoniacida, etambutol y estreptomina seguidos de 10 meses de isoniacida y etambutol
- c) Ninguna droga hepatotóxica  
18–24 meses de etambutol, estreptomina (en la fase aguda) y una fluoroquinolona

En cualquier caso es importante obtener la opinión de un experto y realizar un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio.

## 5.8 TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL

El régimen de tratamiento inicial en el paciente con insuficiencia renal severa es con isoniacida, pirazinamida, rifampicina y etambutol seguido por 4 meses de isoniacida y rifampicina. La isoniacida y rifampicina son eliminadas por excreción biliar por lo que no es necesario modificar las dosis. El etambutol y los metabolitos de la pirazinamida tienen significativa excreción renal por lo que es necesario ajustar las dosis. Se recomienda administrar estos medicamentos a la dosis promedio convencional; pirazinamida 25 mg/kg/día y etambutol 15 mg/kg/día, tres veces por semana.

Debido a un riesgo incrementado de nefrotoxicidad y ototoxicidad, los pacientes con insuficiencia renal deben evitar la estreptomina. Si es indispensable utilizar la estreptomina debe usarse a la dosis de 15mg/kg/d dos o tres veces por semana hasta un máximo de 1 g.

Todos los pacientes con insuficiencia renal deben recibir piridoxina mientras estén recibiendo isoniacida para prevenir la neuropatía periférica.

## 5.9 MANEJO DEL PACIENTE CON TUBERCULOSIS QUE NO MEJORA CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Puede suceder que las personas con VIH no mejoren con tratamiento antituberculoso. Los pacientes con conteos de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> o estadios OMS 3 y 4 muy probablemente desarrollarán otras infecciones oportunistas durante el tratamiento antituberculoso, así que un médico tratante cuidadoso no debe asumir que un deterioro en la salud del paciente significa tuberculosis resistente. Cuando los niveles de CD4 no están disponibles para determinar el grado de inmunosupresión, hay infecciones oportunistas que se pueden correlacionar con la inmunosupresión avanzada como por ejemplo la candidiasis esofágica (CD4 < 100 cél/mm<sup>3</sup>). Este es un hecho que debe tomarse en cuenta para el manejo de estos pacientes. Siempre es necesario obtener una buena historia clínica y examen físico para descartar infecciones por hongos (histoplasmosis, criptococosis) y considerar la infección diseminada por complejo *mycobacterium avium*. Sin embargo, ante la persistencia de sintomatología debe considerarse en los casos que reciben tratamiento antirretroviral el SIRC, descartarse una tuberculosis resistente a drogas mediante el cultivo y las pruebas de sensibilidad a drogas (ver capítulo VII).

## 5.10 MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Estas micobacterias, como su nombre lo indica, no son tuberculosas y también se les conoce como micobacterias atípicas o ambientales. Aunque comparten algunas características (son BAAR), no deben confundirse con el *M. tuberculosis* resistente (TB-MDR o TB-XDR). Estas micobacterias se adquieren del ambiente (agua y tierra) y están asociadas a manifestaciones clínicas en pulmones o piel, y en las personas con VIH y niveles de CD4 inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup> pueden presentarse formas diseminadas difíciles de diagnosticar, particularmente en entornos de recursos limitados. Las personas con VIH



también pueden presentarlas de manera asintomática, colonizando sus vías respiratorias, por lo que todo esputo que reporta BAAR debe idealmente recibir seguimiento del cultivo, sensibilidad y tipificación. En general, estas micobacterias no son susceptibles a los medicamentos antituberculosos de primera línea y su tratamiento debe ser siempre consultado con un médico especialista.

**Cuadro 10. Micobacterias no tuberculosas en personas con VIH**

Especie de micobacteria	Forma clínica	Tratamiento primera elección	Tratamiento alternativo/ Comentario
Complejo <i>M. avium</i>	Diseminada	claritromicina + etambutol +/- rifabutina	azitromicina + etambutol +/- rifabutina + uno o más: ciprofloxacina ofloxacina amikacina
	Pulmonar	Duración: hasta recuperación inmunológica	
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar	rifampicina + etambutol + isoniacida	isoniacida + etambutol + sulfametoxazole o claritromicina + etambutol + rifampicina
	Diseminada	Duración: 15–18 meses	
	Linfadenitis	Quirúrgico	

*continúa*

**Cuadro 10. Micobacterias no tuberculosas en personas con VIH (cont.)**

<i>M. fortuitum</i>	Infecciones cutáneas	amikacina + cefoxitina + probenecid por 3 meses mínimo	Tratamiento óptimo no definido
<i>M. chelonae</i>		Quirúrgico Para <i>m. chelonae</i> claritromicina	En casos graves de <i>m. chelonae</i> añadir amikacina + imipenem o cefoxitina
<i>M. marinum</i>	Cutáneas	rifampicina + etambutol o doxiciclina o minociclina o trimetoprim/ sulfametoxazol o claritromicina Quirúrgico	

### 5.11 INDICACIÓN DE TRATAMIENTO POR SOSPECHA DE TUBERCULOSIS SIN CONFIRMACIÓN EN PERSONAS CON VIH GRAVEMENTE ENFERMAS

En personas con VIH y compromiso de salud severo (tos de 2–3 semanas de duración y signos de peligro como taquipnea (>30/min), fiebre (>39°C), taquicardia (pulso >120/min.) e incapacidad de caminar sin ayuda, en los que se sospecha TB a pesar de no existir demostración bacteriológica, y a quienes se les han descartado otras enfermedades oportunistas y que no responden a antibioticoterapia no tuberculosa, se les puede iniciar tratamiento antituberculoso. Este tratamiento, una vez iniciado, debe ser completado en su totalidad.

El tratamiento antituberculoso en estos casos tiene las siguientes ventajas y desventajas que hay que tomar en consideración antes de ser iniciado:

## Ventajas

- » Cura la enfermedad tuberculosa activa
- » Previene la transmisión
- » Salva vidas en entornos con recursos limitados

## Desventajas

- » Fracaso en identificar el diagnóstico
- » Retraso en inicio de ARV
- » Falso sentido de seguridad
- » Potencial reacción a medicamentos innecesarios

## 5.12 PROFILAXIS CON TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL (COTRIMOXAZOL)

La profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), también conocido como cotrimoxazol, se recomienda para todas las personas con VIH sintomáticas (estadios clínicos OMS 2, 3 y 4) incluyendo mujeres embarazadas, porque previene la neumonía por *Pneumocystis Pneumocystis jirovecii* y la toxoplasmosis.

Algunos recomiendan la profilaxis con TMP/SMX en personas con VIH a lo largo de todo el tratamiento antituberculoso. Esto se debe a que se han observado reducciones importantes en la mortalidad en pacientes coinfectados, probablemente atribuibles al impacto que tiene el TMP/SMX en contextos donde la malaria y las infecciones bacterianas son altamente prevalentes en las personas con VIH. En estos contextos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la profilaxis con TMP/SMX en individuos con conteos de linfocitos CD4 <350 células/mm<sup>3</sup>.

En aquellos contextos donde el objetivo principal es prevenir la neumonía por *Pneumocystis Pneumocystis jirovecii* y la toxoplasmosis, la profilaxis con TMP/SMX se recomienda en personas con VIH con conteos de linfocitos CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> (ver capítulo XI).

# Tratamiento con antirretrovirales en un paciente con tuberculosis

## 6.1 GENERALIDADES DE LA TERAPIA CON ARV

En 1996 fue introducida la terapia antirretroviral altamente efectiva (*HAART*, por sus siglas en inglés). Esta es una combinación de por lo menos tres medicamentos antirretrovirales (ARV). Así como en el tratamiento antituberculoso, en el tratamiento con ARV la combinación de medicamentos proporciona eficacia y disminuye el riesgo de resistencia a los medicamentos. El tratamiento con ARV es de por vida y es altamente efectivo, ya que resulta en reducciones dramáticas de la morbilidad y la mortalidad en personas con VIH. Esto lo consigue logrando dos objetivos:

1. La disminución de la carga viral a niveles indetectables (Por ejemplo:  $< 40$  ó  $50$  copias/mm<sup>3</sup>), lo cual a su vez permite
2. La restauración paulatina del sistema inmunológico (aumento de linfocitos CD4)

La administración no es fácil y muchas personas con VIH no pueden tolerar los efectos tóxicos de estos medicamentos. La adherencia es difícil debido al elevado número de tabletas al día y los complicados regímenes de tratamiento. Es necesario un monitoreo clínico, virológico e inmunológico cuidadoso de los pacientes para evaluar la respuesta al tratamiento. Esto se logra con visitas periódicas al médico tratante para establecer la mejoría clínica (aumento de peso y disminución de la frecuencia y severidad de las infecciones oportunistas) y conteo de carga viral y linfocitos CD4 por lo menos cada seis meses después del inicio de los ARV en países de recursos limitados.

En la actualidad existen ARV que pertenecen a cinco grupos terapéuticos:

1. Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)
2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)
3. Inhibidores de proteasa (IP)
4. Inhibidores de fusión y entrada (IF y E)
5. Inhibidores de la integrasa

**Tabla 6. Medicamentos antirretrovirales (ARV)**

INTI	INNTI	IP	IF y E	Inhibidores de la integrasa
abacavir (ABC)	efavirenz (EFV)	atazanavir (ATV)	enfuvirtide (T20)	raltegravir (RAL)
didanosina (ddl)	etravirina (ETR)	darunavir (DRV)	maraviroc (MVC)	
emtricitabina (FTC)	nevirapina (NVP)	fosamprenavir (FPV)		
estavudina (d4T) #		indinavir (IDV)		
lamivudina (3TC)		lopinavir/ritonavir (LPV/r)		
tenofovir (TDF)*		nelfinavir (NFV) #		
zidovudina (AZT, ZDV)		ritonavir (RTV)**		
		saquinavir (SQV)		
		tipranavir (TPV)		

\* Nucleótido; \*\* Reforzador; # Actualmente no se recomienda

Los medicamentos ARV comúnmente utilizados son los que integran los primeros tres grupos: INTI, INNTI e IP.

## La terapia con ARV de primera línea se construye combinando:

2 INTI\* + 1 INNTI

(Ej. zidovudina y lamivudina + efavirenz o nevirapina)\*

o

2 INTI + 1 IP/r

(Ej. tenofovir y lamivudina + lopinavir/ritonavir\*\*)

\* En algunas ocasiones puede considerarse regímenes de 3 INTI sin INNTI (Ej: ABC+ZDV+3TC o TDF+ZDV+ 3TC). Estos esquemas no se consideran de elección debido a que han mostrado una menor eficacia en individuos con carga viral muy alta o enfermedad avanzada, pero por su perfil favorable de interacciones podrían considerarse en algunos casos de coinfección TB/VIH.

\*\* Un IP no potenciado como el nelfinavir es una alternativa menos potente y aunque podría ser aceptable en algunos contextos, actualmente se prefiere los regímenes con IP reforzado con ritonavir.

Los casos que fallan a los esquemas de segunda y tercera línea requieren un enfoque individualizado por un profesional con amplia experiencia de TARV.

En terapia antirretroviral es importante recordar que:

- » No debe utilizarse monoterapia
- » No debe utilizarse duoterapia
- » No todas las combinaciones de medicamentos son posibles o recomendables:
  - AZT y d4T (antagonismo demostrado)
  - d4T y ddI (toxicidad concomitante)
  - 3TC y FTC (muy similares)
  - TDF y ddI (mayor toxicidad)

**Tabla 7. Recomendaciones de terapia con ARV para adultos y adolescentes**

Categoría de régimen ARV	Combinación	Regímenes recomendados
Primera línea	2 INTI +1 INNTI*	AZT + 3TC (o FTC) + EFV AZT+ 3TC (o FTC) + NVP o TDF + 3TC (o FTC) + EFV
Segunda línea	2 INTI + IP reforzado	Si d4T o AZT han sido usados en primera línea, usar TDF+3TC (o FTC) + IP/r Si TDF ha sido usado en primera línea, usar AZT+3TC+IP/r***
Tercera línea		OMS recomienda que los programas nacionales desarrollen políticas para tercera línea que incluyan medicamentos como los inhibidores de integrasa e INNTI e IP/r de segunda generación tomando en cuenta recursos, disponibilidad y sostenibilidad.

\* Etravirina es un INNTI que no se recomienda como terapia inicial por no existir experiencia en su uso.

\*\* En caso de toxicidad por AZT se recomienda tenofovir. Solo en caso de no contar con tenofovir es aceptable utilizar d4T + 3TC (o FTC) + EFV o d4T + 3TC (o FTC) + NVP pero dada la toxicidad del d4T, OMS recomienda reducir progresivamente su uso y que los programas incorporen el tenofovir a su listado de medicamentos de primera línea.

\*\*\* No existen datos suficientes para recomendar un IP reforzado con ritonavir por encima de otro (ATV/r, FPV/r, LPV/r o SQV/r) y la selección debe basarse en las prioridades y disponibilidad de los programas, pero OMS recomienda ATV/r y LPV/r como IP/r de segunda línea.

La terapia antirretroviral debe iniciarse en todas las personas con VIH que cumplan cualquiera de estas condiciones:

- » Historia de eventos de estadio clínico 3 ó 4 de OMS
- » Conteo de linfocitos CD4 menor o igual a 350 células/mm<sup>3</sup>

Existen grupos de personas con VIH en los cuales la terapia antirretroviral debe iniciarse independientemente del conteo de linfocitos CD4:

- » Mujeres embarazadas
- » Pacientes con nefropatía asociada a VIH
- » Pacientes coinfectados con VHB con indicación de tratamiento para este virus

En el caso de las mujeres embarazadas con VIH, los objetivos pueden ser manejar su propia infección y/o maximizar la supresión virológica para reducir el riesgo de transmisión perinatal. En las mujeres que no tienen indicación de terapia antirretroviral para su propia salud puede considerarse discontinuar el tratamiento después del parto.

Además de los grupos anteriores, los programas nacionales deben considerar que en la actualidad algunos expertos estiman que existen grupos o circunstancias especiales en las que se puede tomar en cuenta el inicio de la terapia antirretroviral en personas asintomáticas con conteos de linfocitos CD4 mayores a 350 células/mm<sup>3</sup>:

- » Adultos mayores
- » Descenso de linfocitos CD4 mayor a 100 células/mm<sup>3</sup> por año
- » Carga viral mayor de 100000 copias/mL
- » Otras comorbilidades (enfermedad cardiovascular, HCV)
- » Parejas discordantes

## **6.2 SELECCIÓN DEL RÉGIMEN DE TRATAMIENTO CON ARV DE PRIMERA LÍNEA EN UNA PERSONA CON VIH Y TUBERCULOSIS**

El tratamiento antirretroviral en la persona con tuberculosis no varía significativamente del de aquellas sin la enfermedad. Al no haber interacciones significativas entre los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) con los medicamentos antituberculosos —incluyendo la rifampicina— la terapia ARV se construye de la misma manera. En el caso de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), la rifampicina disminuye su concentración plasmática, aunque no lo hace de manera significativa. Por lo tanto, desde el punto de vista clínico tanto el efavirenz como la nevi-



rapina, pueden usarse en su dosis convencional, no obstante, dado el riesgo de hepatotoxicidad de la nevirapina, ésta solo se recomienda cuando el efavirenz no es una opción.

### **6.3 DETERMINACIÓN DEL MOMENTO APROPIADO PARA COMENZAR ARV EN UNA PERSONA CON VIH EN TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO**

Aunque la calidad de la evidencia es baja a moderada, actualmente y con el fin de disminuir la mortalidad por coinfección TB/VIH, reducir la transmisión de la TB y en general mejorar el manejo de la TB, OMS hace las siguientes fuertes recomendaciones:

- » Iniciar ARV en todas las personas con VIH con enfermedad tuberculosa activa, independientemente de sus niveles de linfocitos CD4.
- » Iniciar tratamiento anti-TB primero, seguido de ARV tan pronto como sea posible, dentro de las 8 semanas del inicio del tratamiento anti-TB.

Es importante que en el manejo individual del paciente el clínico tenga presente que pueden existir razones para diferir el tratamiento con ARV. Entre ellas se mencionan:

- » Evitar las interacciones de medicamentos
- » Simplificar la identificación de los efectos adversos
- » Mejorar la adherencia al tratamiento antituberculoso

Cuando se difiere el tratamiento antirretroviral, solo se hace el tiempo suficiente para que el paciente se adapte al tratamiento antituberculoso.

### **6.4 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS Y ARV**

Las interacciones potenciales entre medicamentos pueden resultar en:

- » Inefectividad de los medicamentos ARV
- » Incremento del riesgo de toxicidad por los medicamentos

La rifampicina induce la actividad del citocromo P450, un sistema enzimático hepático que metaboliza los inhibidores de proteasa (IP) disminuyendo sus niveles séricos significativamente y comprometiendo la terapia antirretroviral efectiva. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) son metabolizados en menor grado. Tanto los IP como los INNTI pueden también afectar este mismo sistema enzimático y aumentar los niveles de rifampicina, incrementando el riesgo de hepatotoxicidad.

La isoniacida puede causar neuropatía periférica. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), estavudina (d4T) y didanosina (ddI), también pueden causar neuropatía periférica. Existe entonces el potencial de toxicidad concomitante si se añade isoniacida a un régimen de ARV con cualquiera de esos INTI.

## **6.5 SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA (SIRI)**

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) es una reacción inflamatoria que puede ocurrir cuando el sistema inmune de una persona con VIH mejora con terapia antirretroviral. Puede manifestarse varias semanas después de iniciada la terapia con los signos y síntomas de una infección oportunista (fiebre, inflamación, rubor o secreción en el sitio de la lesión o infección) que previamente no era percibida por un sistema inmune debilitado, y que ahora es blanco de una respuesta inmune robustecida. Estos eventos pueden ser interpretados erróneamente como un fracaso del tratamiento antirretroviral.

El SIRI ocurre típicamente dentro de las dos a doce semanas del inicio de la terapia antirretroviral pero puede presentarse más tarde. La incidencia estimada del SIRI es del 10% entre todos los pacientes que inician TARV y hasta del 25% en aquellos que inician el TARV con recuentos de linfocitos CD4 menores a 50 células/mm<sup>3</sup>.

Son factores de riesgo que predicen el SIRI:

- » Inicio de TARV cerca del momento del diagnóstico de la infección oportunista
- » No haber estado expuesto a los ARV al diagnosticarse la infección oportunista
- » El inicio de TARV con un recuento de linfocitos CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>
- » Una disminución rápida en los niveles de ARN del VIH-1 en respuesta a la TARV
- » El incremento acelerado de linfocitos CD4

Las infecciones oportunistas que con más frecuencia se presentan asociadas al SIRI son las infecciones por micobacterias (*M. tuberculosis* o infecciones por el complejo *M. avium*) y la *criptococosis*, que en los países en desarrollo representa una gran parte de todos los casos de SIRI. Este síndrome asociado a micobacterias o *Cryptococcus neoformans* puede ser grave y a veces fatal.

El manejo del SIRI incluye el tratamiento de la infección oportunista a fin de disminuir la carga antigénica, la continuación de TARV y el uso de antiinflamatorios o corticoesteroides. La dosis y la duración del tratamiento con corticoesteroides no han sido establecidas, pero puede sugerirse prednisolona (o prednisona) a dosis de 0.5 mg/kg/día durante cinco a diez días en los casos graves.

El SIRI se presenta hasta en una tercera parte de las personas con VIH y tuberculosis que inician TARV, y generalmente lo hace dentro de los tres meses de iniciado el tratamiento. El SIRI asociado a tuberculosis se presenta con fiebre, empeoramiento de las linfadenopatías o síntomas respiratorios. Pueden producirse reacciones serias como la compresión traqueal causada por una adenopatía masiva o insuficiencia respiratoria, que requerirán soporte y corticoesteroides.

## 6.6 CAMBIOS EN LA TERAPIA CON ARV CUANDO LA TUBERCULOSIS SE MANIFIESTA DURANTE EL TRATAMIENTO CON ARV

En una persona con VIH que desarrolla tuberculosis, el régimen preferido de tratamiento con ARV en que debe encontrarse es uno que contenga efavirenz como el INNTI. La nevirapina —también a la dosis convencional— puede seguir usándose en un paciente con tuberculosis que ya se encontraba en tratamiento con ARV, pero solo cuando la persona no puede ser cambiada a efavirenz. Esto es debido al riesgo de hepatotoxicidad por el tratamiento simultáneo con antituberculosos y un régimen de tratamiento con ARV que incluya nevirapina.

Los regímenes de tres INTI, que ya no se recomiendan pero en el que podría encontrarse una persona con VIH, también pueden ser continuados en un paciente recientemente diagnosticado con tuberculosis. Hay dos regímenes de tres INTI que pueden combinarse con seguridad con rifampicina: ABC+ AZT+3TC y TDF+ AZT+3TC.

Debido a las interacciones medicamentosas entre la rifampicina y los inhibidores de proteasa reforzados (IP/r), el uso concomitante de las terapias estándar para el VIH y la TB está limitado. La rifampicina es un potente inductor de las enzimas del sistema del citocromo P-450, que disminuye un 75–90% las concentraciones plasmáticas de las dosis estándar IP/r, por lo que el uso simultáneo de rifampicina e IP/r a dosis estándar está contraindicado. Puede considerarse la administración de LPV/r o SQV/r con una dosis ajustada, super-reforzada de RTV (LPV/r 400mg/400mg b.d o SQV/r 400mg/400mg b.d) o duplicar la dosis diaria de LPV/r (LPV/r 800mg/200mg b.d) pero estos regímenes se asocian a niveles elevados de toxicidad, y requieren un estricto monitoreo clínico y de laboratorio. La recomendación de administrar LPV/r 800mg/200mg b.d se fundamenta en evidencia de baja calidad y se asocia a niveles similares de toxicidad que la dosis de LPV/r de 400mg/400mg b.d.

Otra opción es el reemplazo de rifampicina por rifabutina. La rifabutina no está registrada en todos los países de la Región, pero puede estar disponible a través de los mecanismos de compra del Fondo Estratégico de OPS.

### Manejo de la rifabutina

**Dosis:** La dosis ideal de rifabutina en presencia de IP/r no está establecida claramente debido a experiencias que muestran niveles inadecuados, pero se recomienda el uso de 150mg tres veces por semana. El uso de etravirina y rifabutina está contraindicada (reducción de etravirina de un 37%).

**Efectos adversos:** Los efectos adversos más comunes asociados a la rifabutina son neutropenia, leucopenia, aumento de las enzimas hepáticas, erupciones cutáneas y molestias gastrointestinales, y con menor frecuencia uveítis.

**Cuadro 11. Esquemas de elección de segunda línea**

Población		Opciones de elección	Comentarios
<b>Adultos y adolescentes VIH+</b>	<b>Si se usó d4T o AZT en primera línea</b>	TDF + 3TC (o FTC) <sup>a</sup> + IP/r <sup>b</sup>	La secuencia de administración de los INTIs se basará en la disponibilidad de CDFs y el potencial de conservar actividad antiviral, considerando escenarios de cambio temprano y tardío. ATV/r y LPV/r son comparables y disponibles en CDF termoestables o en blíster.
	<b>Si se usó TDF en primera línea</b>	AZT + 3TC (o FTC) <sup>a</sup> + IP/r <sup>b</sup>	

*continúa*

**Cuadro 11. Esquemas de elección de segunda línea (cont.)**

Población		Opciones de elección	Comentarios
<b>Pacientes VIH+ co-infectados con TB</b>	<b>Si la rifabutina se encuentra disponible</b>	Mismo régimen que recomendado en adultos	No hay diferencia en eficacia entre rifabutina y rifampicina. La rifabutina presenta menos interacciones con IP reforzados con bajas dosis de RTV, permitiendo dosis estándar de estos últimos.
	<b>Si la rifabutina no se encuentra disponible</b>	Usar la misma base de INTIs recomendados para adultos pero ajustar las dosis de IP/r <sup>b</sup> -LPV/r 400mg / 400mg b.d. - LPV/r 800mg / 200 mg b.d. - SQV/r 400mg /400mg b.d.	La rifampicina disminuye significativamente los niveles de los IP, limitando las opciones. Incrementar la dosis de RTV con el IP seleccionados (como LPV o SQV) puede superar este efecto pero puede aumentar la toxicidad.
<b>Pacientes coinfectados con VHB</b>	<b>Si se usó d4T o AZT en primera línea</b>	Mismo régimen que recomendado en adultos	En estos pacientes es mejor comenzar tratamiento con regímenes basados en TDF.
<b>Pacientes coinfectados con VHB</b>	<b>Si se usó TDF en primera línea</b>	AZT + TDF + 3TC (o FTC) + IP/r <sup>b</sup>	En caso de fracaso al TARV, TDF + 3TC o FTC deben mantenerse debido a su actividad anti-VHB y en el régimen de segunda línea deben incluirse otras drogas con actividad anti-VIH.

- a) ABC y ddl pueden considerarse buenas opciones de reemplazo en caso de toxicidad a TDF o AZT o que estos estén contraindicados.
- b) Aunque OMS recomienda lopinavir-ritonavir y atazanavir-ritonavir, la decisión sobre el IP/r deberá tomarse teniendo en cuenta disponibilidad local, costo y las recomendaciones nacionales.

## **6.7 SELECCIÓN DEL RÉGIMEN DE TRATAMIENTO CON ARV APROPIADO EN MUJERES EMBARAZADAS CON TUBERCULOSIS**

Se debe ofrecer medicamentos antirretrovirales a todas las mujeres embarazadas con el fin de reducir la transmisión perinatal y mejorar la salud materna. El efavirenz —dado su potencial teratogénico—, y el tenofovir, no se recomiendan en las embarazadas. Los regímenes preferidos de tratamiento en una mujer embarazada sin tuberculosis puede ser 2 INTI + lopinavir/ritonavir o nevirapina.

En una mujer embarazada con tuberculosis, 2 INTI + nevirapina podría ser la principal opción dado que debe evitarse el uso concomitante de IPs y rifampicina. El uso de lopinavir/ritonavir con incremento del ritonavir sería desaconsejable por el riesgo incrementado de hepatotoxicidad. Al considerar la nevirapina hay que tomar en cuenta que no debe ser administrada a mujeres con conteos de linfocitos CD4 > 250 c/mm<sup>3</sup> debido al riesgo aumentado de hepatotoxicidad. En las mujeres embarazadas con tuberculosis y dichos niveles de CD4, una posible alternativa sería un régimen de 3 INTI con AZT + 3TC +ABC, aunque hay pocos datos y existen las preocupaciones usuales ya mencionadas en cuanto a la baja potencia y las reacciones de hipersensibilidad. Una vez terminado el tratamiento antituberculoso el tratante deberá asegurarse que la paciente reciba un tratamiento antirretroviral efectivo.

La mujer embarazada con tuberculosis puede recibir efavirenz a partir del segundo trimestre del embarazo, si no hay otras opciones.

## **6.8 SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ARV EN PERSONAS CON COINFECCIÓN POR VHB Y VHC**

Todas las personas con VIH deben ser tamizadas para la infección por VHB o VHC y una vez establecida la coinfección deben ser evaluadas para establecer su severidad.

En caso de que el tratamiento de VIH sea necesario y no así el de VHB, se recomienda usar la combinación de tenofovir y emtricitabina o tenofovir y lamivudina como la columna vertebral de la terapia antirretroviral en cuanto a INTI. De esta manera, tomando en cuenta que dichos antirretrovirales tienen actividad contra el VHB, se dará tratamiento a ambas infecciones. Debe prevenirse el apareamiento de mutaciones resistentes del VHB evitando usar solo uno de estos medicamentos en las combinaciones de terapia antirretroviral.

Cuando es necesario el tratamiento de VHB todos los pacientes deben comenzar terapia antirretroviral, independientemente de sus niveles de linfocitos CD4 o estadio clínico de OMS con ARV con actividad contra ambos virus como los anteriormente mencionados. Igualmente debe evitarse la utilización de solo uno de estos medicamentos.

Cuando solo se puede o solo se desea tratar el VHB, debe utilizarse interferón alfa pegilado ya que no conduce al desarrollo de resistencia contra el VIH o el VHB. El adefovir es activo contra el VHB pero no contra el VIH a la dosis de 10 mg, por lo que dado que está relacionado al tenofovir debe evitarse para no inducir el desarrollo de resistencia al VIH. Todos los medicamentos con actividad contra el VIH como el tenofovir, lamivudina, emtricitabina o el VHB —como el entecavir— deben evitarse en ausencia de un régimen completo y efectivo contra el VIH.

La progresión de la enfermedad hepática en pacientes coinfectados VIH/VHC es significativamente mayor que sin el VIH, y el pronóstico es pobre. El tratamiento del VHC debe seguir las pautas convencionales con preferencia en personas con VIH con niveles de CD4 > 200 cel/mm<sup>3</sup>. En los pacientes con conteos menores de linfocitos CD4 puede recomendarse el inicio del tratamiento con ARV y posponer el tratamiento del VHC dada la carga de tabletas, toxicidad e interacciones del tratamiento concomitante.

Para el manejo con antituberculosos de la enfermedad hepática grave (ver sección 5.6)



## 6.9 TRATAMIENTO Y ATENCIÓN INTEGRAL PARA USUARIOS DE DROGAS INYECTABLES (UDI) Y DE OTRO TIPO

Las drogas inyectables y no inyectables incluyen: heroína, cocaína, marihuana y metanfetaminas. El uso de drogas inyectables es una de las formas principales de transmisión del VIH. Además los usuarios de drogas inyectables (UDI) sin VIH tienen tasas más altas de enfermedad tuberculosa activa que la población general que se incrementa al adquirir la infección por el VIH.

Aunque el tratamiento de los UDI con VIH y TB puede tener éxito, es necesario tener presentes retos importantes como los siguientes:

- » Comorbilidad médica (VHB,VHC) y de salud mental
- » Acceso limitado a los servicios de atención
- » Adherencia inadecuada al tratamiento
- » Efectos adversos y toxicidad de la medicación
- » Necesidad de tratamiento de la adicción
- » Interacciones medicamentosas de la terapia de sustitución con el tratamiento ARV

Los aspectos relacionados con el tratamiento de la TB con enfermedad hepática avanzada y con la coinfección con VHB y VHC se trataron en la sección 5.6 y 6.8, respectivamente. En cuanto a la terapia antirretroviral, los criterios y los medicamentos para TARV en UDI son los mismos que para la población general. No hay justificación para excluir o diferir este tratamiento basado en el uso pasado o actual de drogas inyectables. Sin embargo, es más probable que los UDI experimenten los efectos adversos y la toxicidad de la terapia antirretroviral debido a que las enfermedades hepáticas, renales, neurológicas, psiquiátricas, gastroenterológicas y hematológicas son altamente prevalentes en este grupo. La selección de la terapia antirretroviral debe tomar en cuenta esta realidad y dar preferencia a regímenes de tratamiento con menor riesgo de efectos adversos hepáticos y neuropsiquiátricos, dosificación sencilla, y en aquellos

contextos donde la terapia de sustitución para la heroína esté disponible y existan mínimas interacciones con la metadona.

La metadona no parece tener interacciones clínicas significativas con los INTI pero sí podrían tenerlas con los INNTI y algunos IP. Tanto el efavirenz como la nevirapina son potentes inductores de las enzimas del citocromo P450 que podrían reducir los niveles de metadona al punto de producir síntomas de abstinencia en el UDI en terapia de sustitución. Este efecto se observa después de 7 días de coadministración y se maneja incrementando la dosis de metadona en 5–10 mg. En cuanto a los IP, el lopinavir y el nelfinavir también resultan en disminución significativa de los niveles de metadona.

Existe limitada información sobre las interacciones entre la buprenorfina y los ARV. La evidencia disponible, no obstante, sugiere un perfil de interacciones más favorable que el de la metadona. La metadona y la buprenorfina figuran en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, lo que refleja el compromiso de este organismo a favor de los derechos a la salud de los UDI.

Los retos en la administración de TARV en los usuarios de drogas ilícitas no inyectables son similares y también ameritan un enfoque integral centrado en la persona, en la que colaboren estrechamente los programas de atención de estos grupos con los de TB y TARV, que asegure continuidad en la atención y que refuerce la adherencia a los tratamientos.

## **6.10 MANEJO DE LA TOXICIDAD POR TRATAMIENTO CON ARV Y TRATAMIENTO ANTI-TB**

Todos los ARV son potencialmente tóxicos, y el rango de toxicidad incluye desde la incomodidad autolimitada hasta los efectos adversos que ponen en riesgo la vida del paciente. Es esencial para la adherencia al tratamiento y la seguridad del paciente que se identifiquen y manejen los efectos adversos de los medicamentos.

**Cuadro 12. Efectos tóxicos comunes de los medicamentos ARV**

Gastrointestinales	Prácticamente todos los ARV pueden producir náusea, diarrea y vómitos.
Toxicidad hematológica	Supresión de la médula ósea (anemia, neutropenia) comúnmente asociada al AZT
Disfunción mitocondrial	Principalmente por todos los INTI (más comúnmente d4T, ddl) e incluye acidosis láctica, toxicidad hepática, pancreatitis, neuropatía periférica, lipoatrofia y miopatía
Toxicidad hepática	Entre los INNTI, NVP. Entre los IP, TPV y en menor grado RTV y DRV. Entre los inhibidores de entrada o fusión: MVC. Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis pueden ocurrir en coinfectados con HBV que descontinúan 3TC, FTC oTDF. ATV e IDV pueden producir hiperbilirrubinemia indirecta asintomática
Toxicidad renal	Nefrolitiasis comúnmente por el IDV, pero también ATV y FPV. Disfunción tubular renal asociada a TDF
Otras anomalías metabólicas	Más comunes con los IP. Incluyen hiperlipidemia, acumulación grasa, resistencia a la insulina, diabetes y osteopenia
Reacciones alérgicas	Exantemas y reacciones de hipersensibilidad más comunes con los INNTI incluyendo ETR pero también se presentan con algunos INTI, como el ABC. Algunos IP como el FPV, DRV y TPV pueden producir exantemas. Los dos últimos deben usarse con precaución en personas alérgicas a las sulfas.

**Cuadro 13. Manejo de la toxicidad por ARV de acuerdo a síntomas**

Efectos adversos	Principales ARV involucrados	Recomendaciones
Pancreatitis aguda	d4T ddl	Descontinuar los ARV, tratamiento de apoyo y monitoreo de laboratorio. Reanudar el tratamiento con otros INTI: AZT, ABC, TDF, 3TC

*continúa*

**Cuadro 13. Manejo de la toxicidad por ARV de acuerdo a síntomas (cont.)**

Efectos adversos	Principales ARV involucrados	Recomendaciones
Acidosis láctica	Todos los INTI (particularmente d4T y ddl)	Descontinuar el tratamiento con ARV Tratamiento de soporte Reemplazar el/los INTI involucrado/s por ABC, TDF o 3TC
Lipoatrofia y lipodistrofia	Todos los INTI (particularmente d4T) Inhibidores de proteasa	Reemplazo temprano: d4T por TDF o ABC Ejercicio/cirugía Consejería
Neuropsiquiátricos: insomnio, somnolencia, depresión, conductual y cambios de personalidad	EFV	Usualmente autolimitados Tratamiento sintomático Considerar reemplazo con NVP
Toxicidad renal (nefrolitiasis)	IDV Menor: ATV, FPV	Hidratación Monitoreo de laboratorio Tratamiento sintomático Considerar reemplazo con otro IP
Toxicidad renal (disfunción tubular renal)	TDF	Descontinuar TDF Tratamiento de soporte reemplazo
Neuropatía periférica	d4T ddl	Tratamiento sintomático Considerar reemplazo con AZT, TDF o ABC

En un paciente que está en tratamiento con ARV es también importante que se consideren explicaciones alternativas para los síntomas de aparente toxicidad tales como:

- » Enfermedad concomitante (hepatitis viral, malaria, etc.)
- » Reacción a otros medicamentos que no son los ARV (hepatitis inducida por isoniacida, anemia por el trimetropim sulfame-toxazol, etc.)

**Cuadro 14. Toxicidades comunes de los ARV de primera línea y medicamentos anti-TB**

Toxicidad asociada común	ARV	Anti-TB
Exantema	nevirapina efavirenz abacavir (parte de la reacción de hipersensibilidad)	estreptomina (más frecuentemente) etambutol pirazinamida rifampicina isoniacida (menos frecuentemente)
Neuropatía periférica	estavudina	isoniacida
Insuficiencia renal	tenofovir	estreptomina rifampicina etambutol
Hepatitis	nevirapina	isoniacida rifampicina pirazinamida

Cuando se consideran las modificaciones del tratamiento antituberculoso debido a toxicidad, se debe recordar que el tratamiento antituberculoso es la prioridad a corto plazo por encima de la terapia con ARV y que además tiene opciones más limitadas. Por ejemplo: la isoniacida puede causar neuropatía periférica y también algunos INTI (estavudina - d4T). Si diferir el tratamiento con ARV no es una opción, cambiar la estavudina por otro INTI es preferible a comprometer el tratamiento efectivo de la tuberculosis prescindiendo de un régimen que incluye a la isoniacida.

# Tuberculosis resistente a medicamentos antituberculosos en personas con VIH

## 7.1 ANTECEDENTES

La presencia de la coinfección TB resistente a medicamentos antituberculosos (TB-R) y VIH representa un desafío importante en la prevención, diagnóstico y tratamiento de ambas enfermedades, más aún si se trata de la TB multirresistente (TB-MR) definida como la TB que presenta al menos resistencia a la isoniazida y la rifampicina; y la TB extensamente resistente (TB-XR) que es la TB-MR que presenta resistencia a cualquier fluoroquinolona y a alguno de los inyectables de segunda línea.

### *Interacción entre la infección VIH y la TB resistente a medicamentos antituberculosos (T-R/MR/XR)*

Diferentes estudios muestran una mortalidad elevada entre los enfermos TB-R infectados con VIH en comparación con los no infectados, y una mortalidad alarmante entre los pacientes infectados con VIH y con TB-XR, que se produce en pocas semanas luego de realizado el diagnóstico. Debido a esto, el diagnóstico precoz de la tuberculosis resistente en personas con infección VIH, el tratamiento rápido con pautas adecuadas, el apoyo social a los pacientes y las medidas de control de las infecciones son componentes esenciales del manejo de la TB-R/MR/XR en personas con VIH.

### *La infección VIH como factor de riesgo de la T resistente (TB-R/MR/XR) a medicamentos antituberculosos*

Datos recientes de la vigilancia mundial de la resistencia a medicamentos antituberculosos indican que existe una asociación entre el

VIH y la TB-R en algunas partes del mundo. El metanálisis efectuado por Suchindran y col. brindó resultados que sugieren una asociación entre TB-MR primaria en personas con VIH (2.72, 95% IC 2.03, 3.66) que puede ser explicada por la transmisión en la comunidad o nosocomial de cepas resistentes entre las personas con VIH. Esto último corroboraría los múltiples reportes de brotes de TB-R en personas con VIH en hospitales donde ambas patologías son tratadas.

La TB-R, si bien está más asociada a una alta mortalidad en los pacientes infectados por el VIH en comparación con los no infectados, el uso de un tratamiento ARV con el tratamiento de la TB-R mejora la sobrevida, por tanto, la asociación de ambas terapias debe ser la norma.

## **7.2 MANEJO DE LA COINFECCIÓN VIH Y LA TB-MR**

Siguiendo las actividades de colaboración TB/VIH de la OMS para el manejo de la TB resistente en personas con VIH, la aplicación de las siguientes actividades es esencial:

### ***Establecer mecanismos de coordinación***

- » Vigilancia de la prevalencia del VIH en los pacientes tuberculosos
- » Planificación conjunta de las actividades TB/VIH
- » Seguimiento y evaluación de las actividades

### ***Reducir la carga de TB en personas con VIH***

- » Proceder a tamizaje intensivo de la TB en toda persona con VIH (ver capítulo IX)
- » Asegurar el control de la infección tuberculosa en establecimientos de salud y lugares de congregación (ver capítulo IV).

### ***Reducir la carga de VIH entre personas con TB***

- » Proporcionar asesoramiento y pruebas de detección del VIH

— **A todos los SR en zonas o países donde la prevalencia de TB/VIH es elevada:** la prueba VIH puede hacerse al mismo tiempo que se envía el esputo para baciloscopia y/o cultivo.

— **A todo enfermo diagnosticado con TB:** inmediatamente después del diagnóstico de TB se debe realizar la prueba VIH, si ésta no se realizó antes.

- » Introducir el tratamiento preventivo con trimetoprim/sulfametoxazol
- » Asegurar el apoyo y la atención de la infección por el VIH/sida
- » Introducir el tratamiento antiretroviral

El conocer tempranamente el estado de infección VIH en un enfermo con TB podrá definir conductas adecuadas de diagnóstico y tratamiento de la TB-R/MR/XR.

### **7.3 DETERMINAR LA PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH**

Es importante que los programas de control de la TB conozcan la prevalencia de la TB-R entre los enfermos coinfectados. Esto es posible: 1) en forma rutinaria con la realización de PSD a todo paciente con TB/VIH; 2) con la inclusión de la prueba de VIH en toda encuesta de vigilancia de la resistencia a medicamentos antituberculosos. Esto permitirá además realizar un análisis comparativo entre enfermos TB infectados con el VIH respecto a los no infectados.

### **7.4 PLANIFICACIÓN CONJUNTA DE LAS ACTIVIDADES TB/VIH**

Una colaboración sistemática para la puesta en marcha de las actividades de colaboración TB/VIH supone que los programas nacionales de control de TB y de VIH/sida dispongan de un plan de actividades conjunto. Dada la alta prevalencia de la TB entre los pacientes infec-



tados por el VIH, debe elaborarse un plan conjunto para diagnosticar la TB en estos pacientes, determinar la sensibilidad de la cepa a los medicamentos y proporcionar el tratamiento adecuado. Por otro lado, es posible introducir en los programas nacionales componentes destinados a garantizar el diagnóstico, la atención, el tratamiento y la definición de flujogramas de derivación de los pacientes infectados tanto por el VIH como por la TB —especialmente la TB-R— a los establecimientos de salud más adecuados para su manejo. Se debe capacitar al personal de salud a fin de conformar grupos multidisciplinarios especializados, con competencias suficientes en el manejo integral del enfermo coinfectado TB/VIH y especialmente aquejado con TB-R/MR/XR. Las funciones y las responsabilidades de cada uno de los programas a escala de país y de distrito deben definirse claramente, así como las funciones de los diferentes miembros del equipo pluridisciplinario. Las comunidades y los pacientes deben participar en el diseño de los programas desde el principio.

## **7.5 DIAGNÓSTICO DE LA TB-R EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH**

El diagnóstico de la TB-MR y de la TB-XR en las personas infectadas por el VIH es igual de difícil que en los casos de TB sensible puesto que puede confundirse con otras infecciones pulmonares o sistémicas. Es también frecuente que estos enfermos presenten formas extrapulmonares o TB pulmonar con baciloscopia negativa lo que puede llevar a diagnósticos erróneos o tardíos, que conllevan alta morbilidad y mortalidad. Por tanto, se deben hacer todos los esfuerzos diagnósticos (ver capítulo II), enfatizándose la utilización de métodos de diagnóstico rápidos como los cultivos líquidos, de pruebas de sensibilidad a medicamentos (PSD) de primera línea (especialmente a rifampicina e isoniazida) con métodos moleculares así como pruebas de tipificación en todo caso de TB/VIH. En casos con diagnóstico de TB-MR, debe además realizarse PSD a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea en los laboratorios nacionales

donde esté disponible, o en laboratorios supranacionales en ausencia de disponibilidad a nivel nacional.

En casos de TB extrapulmonar se deberán hacer de igual manera cultivos y PSD a partir de muestras como sangre, líquido pleural, líquido ascítico, líquido cefalorraquídeo, aspirados de médula ósea, biopsias de tejidos y otros.

**Todo enfermo con TB infectado con el VIH debe tener cultivo y pruebas de sensibilidad a medicamentos antituberculosos de primera línea con métodos rápidos para la definición del esquema de tratamiento de forma oportuna**

Además de solicitar el cultivo y PSD, todo paciente debe tener una historia detallada de antecedentes de:

- » Tratamiento previo con medicamentos antituberculosos (esquema de tratamiento, dosis, observancia del tratamiento y regularidad del mismo, duración y condición de egreso).
  - Los enfermos que tienen antecedentes de fracaso terapéutico al esquema de casos nuevos o previamente tratados tienen alto riesgo de tener TB-MR y deben ser tratados como TB-MR mientras se esperan los resultados de las PSD.
- » Si fue tratado previamente, identificar el proveedor (programa de control de la TB, medicina privada, seguro social, prisión, otros). En general los tratamientos que no siguen las normativas nacionales y no son gratuitos pueden producir TB-MR.
- » Si no tiene antecedentes de tratamiento antituberculoso previo se debe indagar acerca de:
  - Antecedentes de utilización de derivados de las rifamicinas para el manejo de infecciones oportunistas, existiendo el riesgo de monorresistencia a la rifampicina.
  - Contacto con casos TB-MR conocido o alguien que fracasó o falló por TB durante el tratamiento. Estos pacientes recibirán un tratamiento para TB-MR hasta tener los resultados de las PSD.
  - Antecedentes de reclusión en un centro penitenciario.

- Antecedentes de asistir frecuentemente a establecimientos de salud.

## 7.6 TRATAMIENTO DE LA TB-R EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

El tratamiento de la TB-R/MR/XR en pacientes infectados por el VIH es en general el mismo de aquellos sin VIH y debe seguir las directivas internacionales.

1. El tratamiento de la TB-MR se basa en la prescripción de 4 medicamentos antituberculosos nunca antes administrados al enfermo y sigue los siguientes principios: i) todo esquema se basa en la asociación de una quinolona (levofloxacina o moxifloxacina) y un inyectable de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina); ii) se deben añadir 2 medicamentos del grupo 4; y iii) se pueden asociar medicamentos de primera línea que pueden considerarse aún activos, pero que no se los cuenta entre los 4 medicamentos útiles. El tratamiento comprende 2 fases: la duración de la primera fase es en general de 6 meses o hasta que se obtienen 4 cultivos negativos consecutivos efectuados mensualmente; la segunda fase dura 18 meses, y en ella en general se discontinúa el inyectable (dependiendo del patrón de resistencia). Todo el tratamiento debe ser estrictamente supervisado en todas sus dosis (para mayores detalles consultar *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO*).

**Tabla 8. Grupos de medicamentos antituberculosos**

GRUPO	MEDICAMENTOS
<b>Grupo 1</b> - Antituberculosos orales de primera línea	isoniacida (H); rifampicina (R); etambutol (E); pirazinamida (Z); rifabutin (Rfb) <sup>1</sup>
<b>Grupo 2</b> - Antituberculosos inyectables	kanamicina (km); amikacina (Am); capreomicina (Cm); estreptomycin (S)

continúa

**Tabla 8. Grupos de medicamentos antituberculosos***(cont.)*

GRUPO	MEDICAMENTOS
<b>Grupo 3</b> - Fluoroquinolonas	moxifloxacino (Mfx); levofloxacino (Lfx); ofloxacino (Ofx)
<b>Grupo 4</b> - Antituberculosos bacteriostáticos orales de segunda línea	etionamida (Eto); protionamida (Pto); cicloserina (Cs); terizidona (Trd); ácido <i>p</i> -aminosalicílico (PAS)
<b>Grupo 5</b> - Antituberculosos de eficacia dudosa (la OMS no los recomienda para el tratamiento habitual de la TB-MR)	clofazimina (Cfz); linezolid (Lzd); amoxicilina/clavulanato (Amx/Clv); tioacetazona (Thz); imipenem/cilastatina (Imp/Cln); <sup>2</sup> isoniazida a dosis alta (H a dosis alta); claritromicina (Clr)

<sup>1</sup> La rifabutina no figura en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. Se ha añadido aquí porque se utiliza habitualmente para los pacientes que reciben inhibidores de la proteasa en numerosas situaciones.

<sup>2</sup> Una dosis alta de isoniazida se define como una dosis de 16–20 mg/kg/día

En las Américas, el manejo de la TB-MR/XR está normado de acuerdo a directivas internacionales; la forma de tratamiento en muchos países es ambulatoria desde el inicio; en otros es hospitalización inicial hasta que se obtiene tolerancia a los medicamentos o hasta la negativación del esputo al cultivo. Existen comités nacionales e intermedios de expertos en TB-R para la definición de esquemas de tratamiento, seguimiento de casos de difícil manejo, evaluación de resultados y actualización de normas nacionales. Estos comités deben incorporar expertos en el manejo del VIH/sida y deben definir los flujogramas para diagnóstico y tratamiento de la coinfección VIH/ TB-R/MR/XR.

Al no ser ésta una guía de TB-MDR, aquí solo se presentan algunas de las particularidades del tratamiento:

- » El tratamiento ARV es crucial, ya que la mortalidad es extremadamente alta en los pacientes infectados por el VIH y aquejados de TB-MR que no reciben tratamiento ARV.

**Cuadro 15. Manejo de la toxicidad por ARV de acuerdo a síntomas**

Efectos adversos	Principales ARV involucrados	Recomendaciones
Diarrea	ddl (fórmula con buffer) NFV, LPV/r, SQV/r	Usualmente autolimitada, se debe ofrecer tratamiento sintomático
Erupciones de la piel (leves a severas incluyen síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica)	NVP, Raro: EFV ETR DRV	Leve: antihistamínicos Moderada (sin involucrar mucosas): cambiar NVP por EFV Moderada (con mucosas involucradas) o Severa: suspender tratamiento con ARV y después de la resolución reanudar con 3 INTI o 2 INTI +IP
Dislipidemia e hiperglicemia	IP	Reemplazar el IP sospechoso por un IP con menos riesgo metabólico: ATV Dieta Ejercicio Considerar hipolipemiantes
Intolerancia GI (náusea, vómitos, dolor abdominal)	Todos los ARV, Menos frecuentes: d4T, 3TC, FTC, ABC.	Autolimitada Tratamiento sintomático
Toxicidad hematológica (anemia y leucopenia)	AZT	Transfusiones Reemplazar con TDF, ABC o d4T.
Hiperbilirrubinemia	IDV, ATV, ATV	Monitorizar Reemplazar con otro IP
Reacción de hipersensibilidad con fiebre y síntomas respiratorios	ABC. Menos común: ETR, T20	Descontinuar el ABC y NO REINICIAR Reemplazar el medicamento

- » Los efectos adversos son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH. Los numerosos medicamentos del tratamiento de la TB-MR combinados con el tratamiento ARV, conllevan una elevada incidencia de efectos adversos. Algunos efectos secundarios son comunes tanto al tratamiento antituberculoso como al de ARV, lo que puede dar lugar a una acumulación o sumatoria de estos.
- » La vigilancia debe ser más intensa tanto de la respuesta al tratamiento como de los efectos adversos.
- » El Síndrome de Reconstitución Inmunológica (SIRI) puede complicar el tratamiento.

### ***Iniciación del tratamiento ARV en los pacientes con TB-R/MR***

Está ampliamente demostrado que la administración del tratamiento ARV a los pacientes con TB e infectados con el VIH aumenta la supervivencia tanto en la TB sensible como en la resistente a medicamentos. Sin embargo, la probabilidad de efectos adversos pone en riesgo la eficacia del tratamiento del VIH o de la TB-R/MR si ambos se inician simultáneamente. Se desconoce cuál es el mejor momento de iniciar el tratamiento ARV en tratamientos con drogas de segunda línea, sin embargo, se recomienda su iniciación lo más pronto posible después del inicio del tratamiento con medicamentos de segunda línea.

### ***TB-R/MR en los pacientes que ya reciben TARV***

En estos casos se presentan las siguientes interrogantes:

¿Deberá modificarse el tratamiento ARV debido a las interacciones medicamentosas o para reducir el riesgo de incremento o superposición de los efectos secundarios?

Se sabe poco acerca de las interacciones medicamentosas entre los medicamentos antituberculosos de segunda línea y el tratamiento ARV. Se pueden observar algunas evidencias en la tabla 9.

**Tabla 9. Medicamentos antituberculosos de segunda línea y ARV: resumen de evidencias de interacciones medicamentosas y recomendaciones para su uso**

<b>Aminoglucósidos y polipéptidos</b> Evidencias	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable
<i>Recomendación</i>	Usar dosis estándares y monitorear la función renal	Usar dosis estándares y monitorear la función renal	Usar dosis estándares y monitorear la función renal
<b>Fluoroquinolonas</b> Evidencias	No existen estudios  No se predicen interacciones con levofloxacina o gatifloxacina Concentraciones de sparfloxacina y moxifloxacina pueden ser reducidas por el ritonavir Atazanavir sin ritonavir puede aumentar las concentraciones de sparfloxacina o moxifloxacina pero sin significación clínica Usar dosis estándares. Se prefiere el uso de ofloxacina, levofloxacina o gatifloxacina	No existen estudios  Interacción poco probable	Absorción oral es reducida por drogas taponadas con antiácidos No existen estudios Interacción poco probable
<i>Recomendación</i>	Monitorear el ECG	Usar dosis estándares y monitorear el ECG con la ofloxacina, levofloxacina o gatifloxacina	Usar dosis estándares. Se administrará la didanosina tamponada 6 horas antes o 2 horas después de la fluoroquinolona. La didanosina con recubrimiento entérico pueden usarse simultáneamente.
<b>Tiamidas</b> Evidencias	Se predicen interacciones pero no existen estudios  Riesgo de hepatotoxicidad con tipranavir y darunavir Reacción psicótica reportada con etionamida y alcohol	Se predicen interacciones pero no existen estudios  Riesgo de hepatotoxicidad con efavirenz y nevirapina	Interacciones difíciles de predecir

continúa

**Tabla 9. Medicamentos antituberculosos de segunda línea y ARV: resumen de evidencias de interacciones medicamentosas y recomendaciones para su uso (cont.)**

<i>Recomendación</i>	Usar dosis estándares y medir en lo posible las concentraciones de ambas drogas Evitar el uso de ritonavir líquido (alcohol)	Evitar si es posible el uso de efavirenz y nevirapina Monitorear si posible las concentraciones de INNTI y tiaminas Monitorear alteraciones psiquiátricas con efavirenz	Usar dosis estándares
<b>Cycloserina</b> Evidencias	Interacciones impredecibles Riesgo de convulsiones con alcohol	Se predicen interacciones pero no existen estudios Riesgo de hepatotoxicidad con efavirenz y nevirapina	Interacciones difíciles de predecir
<i>Recomendación</i>	Usar dosis estándares y medir en lo posible las concentraciones de ambas drogas Evitar el uso de ritonavir líquido (alcohol)	Usar dosis estándares y monitorear si posible las concentraciones de INNTI y cycloserina Monitorear alteraciones psiquiátricas con el efavirenz	Usar dosis estándares y en lo posible medir las concentraciones de cycloserina
<b>PAS</b> Evidencias	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable
<i>Recomendación</i>	Usar dosis estándares y medir en lo posible las concentraciones de IP	Usar dosis estándares y medir en lo posible las concentraciones de INNTI	Usar dosis estándares
<b>Clofazimina</b> Evidencias	No existen estudios, pero puede incrementar las concentraciones de los IP	No existen estudios, pero puede incrementar las concentraciones etravirina	No existen estudios. Interacción difícil de predecir
<i>Recomendación</i>	Usar dosis estándares	Usar dosis estándares	Usar dosis estándares
<b>Amoxicilina/ clavulanato</b> Evidencias	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable

*continúa*



**Tabla 9. Medicamentos antituberculosos de segunda línea y ARV: resumen de evidencias de interacciones medicamentosas y recomendaciones para su uso (cont.)**

<i>Recomendación</i>	Usar dosis estándares pero monitorear función renal	Usar dosis estándares pero monitorear función renal	Usar dosis estándares pero monitorear función renal
<b>Linezolid</b> Evidencias	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable	No existen estudios Interacción poco probable Toxicidad a largo tiempo incluye mielosupresión y toxicidad mitocondrial
<i>Recomendación</i>	Usar dosis estándares	Usar dosis estándares	Evitar si es posible la didanosina, stavudina y zidovudina por toxicidad

Tabla modificada de Katherine M. Coyne y col.

***¿La aparición de una TB-R/MR activa en un paciente que recibe un tratamiento ARV significa un fracaso a los ARV?***

La definición de fracaso al tratamiento ARV ha sido establecida en el capítulo II. En caso de diagnóstico de fracaso al tratamiento ARV de la TB-R/MR, no se recomienda empezar al mismo tiempo un nuevo tratamiento ARV. Se debe continuar con el presente tratamiento ARV y cambiarlo con ARV de segunda línea a las 2 u 8 semanas después del inicio del tratamiento de la TB-R/MR.

## **7.7 SEGUIMIENTO Y MONITOREO DEL TRATAMIENTO DE LA TB-R/MR**

El seguimiento del tratamiento de estos pacientes requiere la participación de los expertos en el manejo del VIH y de la TB-R/MR, con una vigilancia cercana de los siguientes aspectos: a) el riesgo de aparición de efectos adversos que pueden ser sobrepuestos o de suma; b) el estado de nutrición así como el monitoreo periódico de la respuesta terapéutica de ambas infecciones. El tratamiento tiene que ser integral (ver capítulos V y VI).

- » Se recomienda que tanto el tratamiento ARV como de la TB-R/MR sean administrados bajo tratamiento directamente observado. Los medicamentos antituberculosos deben ser administrados bajo estricta supervisión.
- » La complejidad de las pautas terapéuticas antirretrovirales y del tratamiento antituberculoso de segunda línea —cada uno con sus propios efectos secundarios y algunos de los cuales pueden ser potenciados por el tratamiento simultáneo— exige una vigilancia clínica y de laboratorio rigurosa, tanto por parte del personal de salud encargado de la supervisión del tratamiento como de los infectólogos y de los neumólogos, quienes habitualmente son los encargados del monitoreo del tratamiento de la TB-R/MR.

## **7.8 TRATAMIENTO PREVENTIVO CON TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL**

De igual manera que en los coinfectados VIH con TB sensible, debe proporcionarse un tratamiento preventivo con trimetoprim/sulfametoxazol. Este tratamiento no presenta interacciones significativas con ninguno de los antituberculosos de segunda línea. Sin embargo, el riesgo de adición de efectos secundarios del tratamiento ARV, de la TB-R/MR y el trimetoprim/sulfametoxazol hace que se requiera vigilancia estrecha de los efectos adversos.

## **7.9 SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA**

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria puede presentarse durante el tratamiento de la TB-R/MR y su manejo debe seguir las directivas descritas en el capítulo VI.

## 7.10 MANEJO DE LA COINFECCIÓN VIH Y LA TB-XR

Desde que se describió por primera vez la TB-XR en Las Américas, siete países han notificado casos de TB-XR, lo cual no necesariamente significa que en los demás países la TB-XR no exista, sino que no hay un sistema de vigilancia para su identificación. De acuerdo a un estudio con una muestra de conveniencia efectuado por el CDC y la OMS, se estima que en las Américas el 6% de los casos de TB-MR son XR.

Se ha comprobado que la TB-XR es mucho más difícil de tratar que la TB-MR y es extremadamente difícil de tratar en los pacientes infectados por el VIH. Recientemente se han desarrollado pruebas moleculares para el diagnóstico rápido de la resistencia a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea, útiles para definir la pauta terapéutica en los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, los resultados de tratamiento en estos pacientes es desconocido. Los resultados en cohortes de pacientes no infectados por el VIH han mostrado tasas de curación que exceden el 50%.

### *Directrices generales de manejo de pacientes con TB-XR*

1. Usar medicamentos del grupo 1 que puedan ser eficaces;
2. Usar un medicamento inyectable al que la cepa sea sensible y utilizarlo en forma prolongada (12 meses o posiblemente durante todo el tratamiento). Si la cepa es resistente a todos los inyectables, se recomienda usar uno que el paciente nunca haya recibido anteriormente<sup>4</sup>.
3. Usar una fluoroquinolona de última generación como la moxifloxacin;
4. Usar todos los antituberculosos del grupo 4 que no se hayan usado de manera prolongada en una pauta anterior o aquel que pueda ser eficaz;

---

<sup>4</sup> Esta recomendación se justifica porque aunque la reproducibilidad y la fiabilidad de los antibiogramas con los antituberculosos inyectables son buenas, hay pocos datos sobre la eficacia clínica de estas pruebas. Las opciones para la TB-XR son muy limitadas y algunas cepas podrían ser sensibles in vivo a un antituberculoso inyectable aunque los resultados del antibiograma las presenten como resistentes in vitro.

5. Usar dos o más agentes del grupo 5;
6. Tener presente un tratamiento con isoniazida a dosis elevada si se ha demostrado que la resistencia a la misma es a baja concentración;
7. Tener presente una cirugía complementaria si la enfermedad está localizada;
8. Aplicar medidas estrictas de control de las infecciones;
9. Tratar la infección por el VIH (ver capítulo VI).

## 7.11 CONTROL DE INFECCIONES

El control de infecciones es un punto crítico que debe ser abordado por los programas de TB y VIH puesto que la transmisión de cepas TB-R/MR/XR en hospitales y establecimientos de salud donde

se atienden personas con VIH y enfermos con TB-R produce brotes de este tipo de TB no solo en los infectados, sino también en los no infectados y personal de salud.

Retrasos en el diagnóstico de la TB-R/MR/XR, la saturación de los hospitales y la mezcla de personas con tuberculosis e infectadas por el VIH contribuyen a la transmisión nosocomial y producen brotes de TB-R/MR que afectan tanto a pacientes seropositivos como seronegativos para el VIH.

Las medidas de control de infecciones están detalladas en el capítulo IX.



# Tuberculosis y VIH en la niñez

## 8.1 GENERALIDADES

En países con epidemia concentrada de VIH, como la mayor parte de América Latina y el Caribe, las personas con VIH tienen mayor probabilidad de contraer la TB que la población general. En comparación con los seronegativos, los niños infectados con VIH tienen seis veces más riesgo de morir de tuberculosis. En ALC se estima que la incidencia de la TB se ha incrementado en el grupo de niños infectados por VIH, convirtiéndose la comorbilidad TB/VIH en un problema emergente de salud pública con alta letalidad. No obstante, la introducción de la terapia antirretroviral ha tenido un impacto significativo en la intersección de las epidemias de VIH y la tuberculosis.

## 8.2 PATOGÉNESIS

La enfermedad tuberculosa en los niños usualmente es la tuberculosis primaria. La edad en la que ocurre la infección determina el patrón de la enfermedad primaria. A diferencia de los adultos que frecuentemente presentan infiltrados o cavitaciones en los vértices de los pulmones (los que no tienen VIH), los niños usualmente presentan enfermedad de los ganglios del mediastino y los niños más jóvenes son particularmente susceptibles a las formas diseminadas de tuberculosis después de la infección primaria.

## 8.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en los pacientes infectados por VIH están muy influenciadas por el grado de inmunosupresión.

***TB pulmonar*** - Los niños/as con TB e infección VIH con función inmune conservada se presentan de manera similar a los pacientes VIH seronegativos. Los síntomas de TB pulmonar incluyen fiebre, tos, pérdida de peso, y malestar general; ocasionalmente puede aparecer sudoración nocturna. Es importante hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades pulmonares que a menudo están presentes en estos niños y que se relaciona con la infección por el VIH, incluida la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP, anteriormente neumonía por *Pneumocystis carinii*), neumonitis intersticial linfoide y otras neumonías virales y bacterianas.

***TB extrapulmonar*** - El riesgo de TB extrapulmonar y diseminada es mayor en pacientes infectados por VIH con inmunosupresión avanzada. Los lugares más frecuentes de afectación extrapulmonar son los ganglios linfáticos y la pleura, pero prácticamente cualquier sitio puede estar involucrado. Hay mayor probabilidad de TB miliar y meningitis y además puede observarse progresión rápida a meningitis o sepsis por micobacterias sin afectación pulmonar evidente.

## 8.4 DIAGNÓSTICO

### 8.4.1 Diagnóstico de TB en la niñez

El enfoque de diagnóstico de la tuberculosis en la niñez con VIH es esencialmente el mismo que para la tuberculosis sin VIH. El diagnóstico no es fácil y se deben tomar en consideración los siguientes parámetros:

1. Historia de contacto con un caso de TB
2. Signos y síntomas sugestivos de TB (tos de más de 3 semanas, pérdida de peso o retardo en el crecimiento)

3. Prueba cutánea de la tuberculina (PPD) positiva:  $\geq 5$  mm en niños con VIH
4. Radiografía de tórax sugestiva de TB
5. Confirmación bacteriológica cuando sea posible

La indicación de un estudio de TB debe realizarse ante la presencia de un cuadro clínico compatible o en el contexto de un estudio de contactos. Asimismo, en contextos de alta prevalencia de VIH y en los contextos donde se sospecha VIH en quienes son estudiados por posible TB, se debe ofrecer prueba de VIH.

#### **8.4.1.1 Prueba de la tuberculina (PPD)**

La PPD es el método más útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa y una ayuda muy valiosa para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, tanto en niños como adolescentes. No obstante, el estado inmune del paciente condiciona la interpretación de la prueba. Una PPD negativa en un paciente con sida no excluye el diagnóstico debido a la alta prevalencia de falsos negativos en pacientes con inmunosupresión avanzada. En un niño con VIH y con CD4 relativamente conservados (por ejemplo CD4 > 20 %), una PPD positiva en presencia de síntomas y signos compatibles con tuberculosis es muy sugestiva de diagnóstico. Hay que considerar posibles interferencias con la interpretación de la PPD (ver tabla 10).

**Tabla 10. Interferencias con la interpretación de la PPD**

***Puede ser causa de falso positivo:***

- Infección por otras micobacterias no tuberculosas
- Vacunación con BCG (ver texto)
- Error en la lectura

*continúa*



**Tabla 10. Interferencias con la interpretación de la PPD (cont.)**

*Puede ser causa de falso negativo:*

**1. Factores relacionados con la persona:**

- Periodo ventana (entre exposición y positivización: 4–12 semanas)
- Tuberculosis diseminada o con afectación de las serosas (miliar, meningitis, etc.)
- Infección avanzada por VIH
- Infecciones virales: sarampión, parotiditis, varicela y gripe
- Infecciones bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tifus, lepra, tos ferina
- Infecciones parasitarias intestinales en los 2 meses previos
- Vacunas con virus vivos atenuados los 2 meses previos: sarampión, rubéola, parotiditis, polio oral, varicela y fiebre amarilla. Vacuna tifoidea oral
- Terapia inmunosupresora, discutible tratamiento con corticoides
- Enfermedades neoplásicas de órganos linfoides.
- Inmunodeficiencias primarias
- Insuficiencia renal crónica
- Malnutrición, depleción proteica grave
- Neonatos

**2. Factores relacionados con la técnica:**

- Inyección demasiado profunda
- Almacenamiento y conservación inadecuada
- Antígeno caducado o contaminación
- Diluciones incorrectas
- Lectura errónea
- Permanencia > 30 min en la jeringa

El efecto de la BCG sobre la reacción tuberculínica no se prolonga más allá de 3 años, y la positivización de la reacción de la PPD por BCG no suele exceder de los 10 mm. Por lo tanto, en los niños que han recibido BCG en los últimos 3 años y tienen una PPD  $\leq 10$  mm podría considerarse efecto posvacunal; en niños con BCG y PPD  $\geq 15$  mm siempre se considera positiva; y en niños con BCG y prueba de tuberculina entre 11–14 mm habrá que individualizar. Toda PPD  $\geq 15$  mm casi siempre se considera positiva. En situación de riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa, debe obviarse el antecedente de BCG.

#### **8.4.1.2 Baciloscopia y cultivo**

La baciloscopia y cultivo determinan el diagnóstico de TB, no obstante la rentabilidad de la prueba es baja en adultos con VIH (31 a 81 %) y puede ser aún más baja en niños. A pesar de esta baja rentabilidad está altamente recomendada pues permite la realización de pruebas de sensibilidad de la cepa, aspecto especialmente relevante en un contexto de alta tasa de resistencia a los medicamentos antituberculosos de primera línea.

En niños mayores y adolescentes se puede obtener la muestra por esputo, inducido o no, y en los más pequeños la muestra que más frecuentemente se obtiene es el aspirado gástrico. Habitualmente se recogen aspirados gástricos en 3 días consecutivos a primera hora de la mañana, en ayuno.

#### **8.4.1.3 Radiografía de tórax**

En la imagen típica de la tuberculosis pulmonar, los campos pulmonares superiores suelen estar afectados y la cavitación pulmonar es muy sugestiva del diagnóstico. Sin embargo, a medida que disminuye la inmunidad, los patrones radiográficos atípicos son más frecuentes, desapareciendo la preferencia por los campos superiores.

La imagen radiológica puede mostrar:

- » Consolidación alveolar localizada
- » Neumonitis
- » Adenopatías hiliares y mediastínicas

Presentación atípica relativamente frecuente:

- » Infiltrados multilobares
- » Enfermedad intersticial difusa

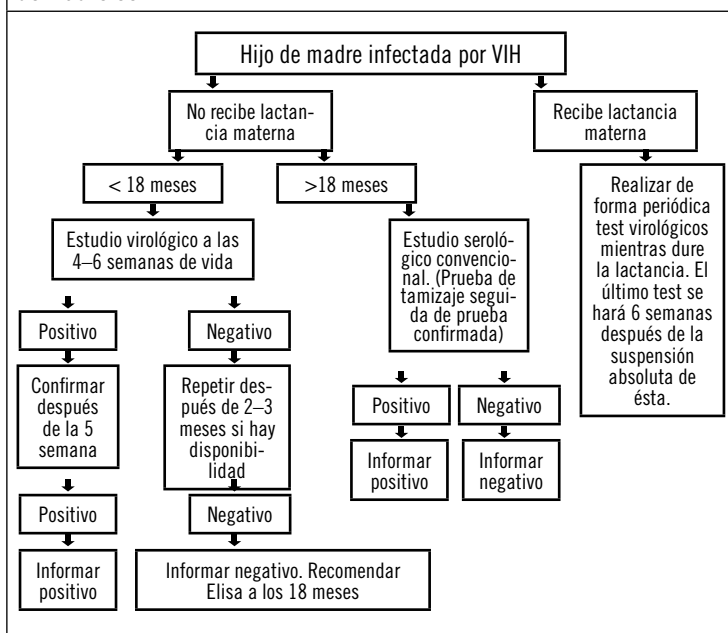
En casos seleccionados de niños con VIH y que tienen contacto con pacientes adultos bacilíferos, especialmente si son conocidos como portadores de TB resistente y radiografía de tórax normal, podría estar indicada la realización de tomografía computarizada. En los casos de coinfección e inmunosupresión avanzada, la radiografía de tórax puede no mostrar hallazgos.

#### **8.4.2 Diagnóstico de la infección por VIH en la niñez**

El diagnóstico de la infección por VIH en menores de 18 meses se hace por pruebas virológicas (ADN-PCR, ARN-PCR o Ag p24). En lugares de difícil acceso o ausencia de infraestructura para realizar estas pruebas puede obtenerse muestra de sangre seca (*DBS, dry blood spot*) que es de fácil transporte. En el lactante nacido de madre con VIH es prioritario hacer un diagnóstico precoz de la infección por VIH pues hay indicación universal de tratamiento en menores de 24 meses infectados con VIH (ver figura 1).

A partir de los 18 meses, cuando ya han desaparecido los anticuerpos de origen materno, el diagnóstico se hace mediante pruebas serológicas como en los adultos.

**Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de la infección por VIH en el hijo de madre con VIH**



### 8.4.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis en la niñez, especialmente en la coinfección con VIH, debe incluir tanto afecciones pulmonares como aquellas patologías que pueden plantear características presentes en tuberculosis extrapulmonar. A continuación se ofrece una lista de condiciones a tener en cuenta:

- Actinomicosis
- Histoplasmosis
- Artritis séptica
- Legionelosis
- Aspergilosis
- Linfadenopatía persistente
- Bronquiectasias

Meningitis aséptica  
Meningitis bacteriana  
Displasia broncopulmonar  
Brucelosis  
Nocardiosis  
Enfermedad granulomatosa crónica  
Osteomielitis  
Coccidioidomicosis  
Pericarditis constrictiva  
Cisticercosis  
Derrame pleural  
Retraso en el desarrollo  
Neumonía bacteriana  
Neumonía por *P jirovecii*  
Fiebre sin foco

## 8.5 TRATAMIENTO

### 8.5.1 Tratamiento de la tuberculosis en niños con VIH

Todos los niños con tuberculosis activa deben comenzar de inmediato tratamiento de la TB y empezar el TARV tan pronto como se compruebe la tolerancia al tratamiento anti-TB. Actualmente se considera comenzar el TARV a partir de las 2 semanas y siempre en las primeras 8 semanas de terapia para la tuberculosis, independientemente del recuento de CD4 y el estadio clínico. Al sobreponerse ambos tratamientos aumenta el riesgo de toxicidad por lo que es necesario un seguimiento estrecho para identificar y tratar precozmente los eventuales efectos adversos de la medicación.

El régimen de elección para el tratamiento en niños con VIH de cualquier forma de TB es un esquema **diario** directamente observado (DOT) de una primera fase de 2 meses con:

- » isoniazida 10mg/kg/día (rango 10–15 mg/kg/día); dosis máxima de 300 mg/día

- » rifampicina 15 mg/kg/día (rango 10–20 mg/kg/día); dosis máxima de 600 mg/día
- » pirazinamida 35 mg/kg/día (rango 30–40 mg/kg/día)
- » etambutol 20 mg/kg/día (rango 15–25 mg/kg/día)

Este debe ser seguido de una segunda fase de 4 meses con isoniazida y rifampicina en la misma dosis. Estos niños **no** deben ser tratados con esquemas de 2 ó 3 veces por semana.

En caso de TB extrapulmonar (hueso, TB miliar y meningitis TB) el tratamiento para la primera fase es igual y la segunda fase con isoniazida y rifampicina se debe prolongar hasta 10 meses a la misma dosis para un total de 12 meses de tratamiento.

Se debe tener siempre en cuenta las interacciones de la rifampicina con los ARV. En los países en que esté disponible, se puede considerar la sustitución de rifampicina por rifabutina, que induce menos el CYP3A aunque hay pocos datos en niños.

En el caso de niños con VIH que ya están en tratamiento con TARV, la terapia anti-TB se debe iniciar inmediatamente después del diagnóstico de la tuberculosis y continuar con la TARV. Se deben realizar ajustes en los regímenes de ARVs como sea necesario para disminuir la potencial de toxicidad e interacciones de los fármacos. Las concentraciones de LPV/r disminuyen mucho en presencia de rifampicina. Cuando el niño se encuentra con un régimen con LPV / r se debe considerar ajustar la dosis según las normas nacionales.

## **8.5.2 Tratamiento de la infección por VIH en la niñez**

### ***8.5.2.1 Inicio de la terapia antirretroviral***

Tal como se ha mencionado, todo niño con enfermedad tuberculosa debe empezar tratamiento inmediatamente para TB y comenzar TARV lo más rápido posible apenas tolere el tratamiento anti-TB en las primeras 8 semanas, independientemente del conteo de CD4 y del estado clínico.

Se debe iniciar tratamiento antirretroviral a todos los niños menores de 18 meses de edad con diagnóstico clínico presuntivo de infección por el VIH.

### **8.5.2.2 Regímenes de TARV de primera línea recomendados para lactantes y niños**

#### *Lactantes*

- » No expuestos a NVP: NVP + 2 INTI.
- » Expuestos a NVP (intra o extraútero): LPV / r + 2 INTI.
- » Exposición a NVP desconocida: NVP + 2 INTI.

#### *Niños*

- » 12–24 meses de edad expuestos a NVP (intra o extraútero): LPV / r + 2 INTI.
- » 12–24 meses de edad no expuestos a NVP: NVP + 2 INTI.
- » 24 meses–3 años: NVP + 2 INTI.
- » > 3 años de edad NVP o EFV + 2 INTI.
- » Para lactantes y niños, la columna vertebral del régimen de nucleósidos debe ser uno de los siguientes, por orden de preferencia: 3TC + AZT o 3TC + ABC

## **8.6 PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA**

Los padres/cuidadores deben ser informados sobre el riesgo que tienen los niños con VIH de padecer formas graves y diseminadas de TB y se les deberá instruir sobre medidas de prevención. El niño con VIH expuesto a un paciente con TB bacilífero debe ser estudiado para descartar enfermedad y recibir profilaxis o tratamiento completo. Si no hay presencia de enfermedad ni contacto con un caso de TB en un niño mayor de un año de edad, se debe suministrar isoniazida 10 mg/kg/día durante 6 meses. En niños con VIH menores de un año, solo aquellos en contacto con un caso de TB y en los que ha sido descartada enfermedad activa debe suministrarse 6 de TPI. En países con elevada resistencia inicial a la isoniazida la profilaxis debe seguir las normas nacionales.

La isoniazida no presenta interacciones relevantes con el TARV.

## **8.7 CONSIDERACIONES SOBRE FORMAS RESISTENTES DE TUBERCULOSIS**

En casos de TB-MR debe utilizarse un mínimo de 4 medicamentos nunca antes utilizados, incluidos dos o más fármacos bactericidas a los que la cepa de TB es sensible. Los regímenes a utilizar pueden incluir de 4 a 6 fármacos con diferentes niveles de actividad (ver capítulo VII).

Si hay resistencia aislada a la isoniazida, el riesgo de recaída y fracaso es mayor. En tal caso se debe:

- » Suspender la isoniazida y tratar con un régimen de rifampicina o rifabutinina (por ejemplo, rifampicina, pirazinamida y etambutol) 9 a 12 meses.

Si hay resistencia aislada a la rifampicina, el riesgo de recaída y fracaso es mayor. En tal caso se debe:

- » Suspender rifampicina
- » Realizar la primera fase de tratamiento de 2 meses con isoniazida, pirazinamida, etambutol y estreptomina (en adolescentes puede sustituirse la estreptomina por un fluoroquinolona) se puede añadir un inyectable a la que la cepa sea sensible por el lapso de la primera fase de tratamiento (2 meses).
- » Continuar con la segunda fase con isoniazida, pirazinamida y etambutol durante mínimo 12 a 18 meses según la respuesta clínica y radiológica.

En caso de multiresistencia (coexistencia de resistencia a isoniazida y rifampicina) el niño debe remitirse a un centro especializado para estudio y en caso de diagnóstico o alta sospecha de TB-MR debe ser tratado como TB-MR siguiendo el mismo esquema de tratamiento de la fuente de infección.



## 8.8 PROFILAXIS CON TMP/SMX EN LA NIÑEZ CON LA COINFECCIÓN TB/VIH

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es una causa importante de muerte en los niños con VIH que no reciben profilaxis con TMP/SMX. Existe evidencia sobre la eficacia de esta profilaxis en reducir la morbilidad y mortalidad por todas las causas en niños con VIH incluyendo aquellos con tuberculosis.

Las profilaxis con TMP/SMX también se recomienda en todos los niños con exposición perinatal al VIH a partir de las 4–6 semanas de edad hasta que la infección por VIH se ha logrado descartar.

Los niños con historia de reacciones adversas severas al TMP/SMX u otras sulfas así como los que padecen de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa no deben recibir TMP/SMX.

Aunque el TMP/SMX es un medicamento seguro y los efectos adversos son raros es importante el monitoreo clínico con particular énfasis en reacciones cutáneas y síntomas como náusea, vómitos e ictericia.

### Dosis recomendadas de profilaxis con TMP/SMX por edad y peso

Edad y/o peso	Dosis diaria de TMP/SMX
< 6 meses o 5 kg	20mg / 100mg
6 meses a 5 años o 5 a 15 kg	40mg / 200mg
6 a 14 años o 15 a 30 kg	80mg / 400mg
> 14 años o > 30 kg	160mg / 800mg

# Prevención de la tuberculosis en personas con VIH y control de infecciones

La mejor manera de prevenir la tuberculosis es dar tratamiento efectivo a las personas con tuberculosis infecciosa para interrumpir la cadena de transmisión. Se consideran infecciosos los casos de tuberculosis de las vías respiratorias (pulmonar y laríngea). Los pacientes con tuberculosis extrapulmonar no se consideran infecciosos.

La vacuna con BCG (bacilo Calmette-Guerin) es una forma de prevención específica contra la TB en niños. La quimioprofilaxis con isoniacida en PVV es otra forma de prevención contra la TB, al igual que las medidas de control de infecciones.

### 9.1 ROL DE LA BCG EN LA PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN PERSONAS CON VIH

La BCG (bacilo Calmette-Guerin) es una vacuna viva atenuada derivada del *Mycobacterium bovis*. Se aplica de forma intradérmica y la dosis usual es 0.1 ml. La BCG puede proteger a los niños de las formas severas y diseminadas de la tuberculosis, como la tuberculosis meníngea o miliar. La BCG tiene poco o ningún efecto en disminuir la tuberculosis pulmonar en la edad adulta.

Las recomendaciones actuales para la inmunización con BCG son:

#### – Niños nacidos de madres con VIH desconocido

El beneficio es superior al riesgo de vacunación –Estos niños deben ser inmunizados.

### **–Niños asintomáticos con estatus VIH desconocido que son hijos de madres infectadas con VIH**

Los beneficios usualmente son superiores al riesgo – Estos niños deben ser inmunizados.

### **–Niños con diagnóstico establecido de infección por el VIH con o sin signos o síntomas de infección por el VIH**

Los riesgos de la BCG superan los beneficios –Estos niños no deben ser inmunizados.

### **–Niños con estatus VIH desconocido pero que tienen signos o síntomas que sugieren infección por VIH y que son hijos de madres infectadas con VIH**

Los riesgos de la BCG superan los beneficios –Estos niños no deben ser inmunizados.

## **9.2 TERAPIA PREVENTIVA CON ISONIACIDA**

La terapia preventiva con isoniacida (TPI) —o tratamiento de la infección tuberculosa latente, como también se le conoce— disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa activa por un periodo de 24 a 48 meses. La TPI solo debe administrarse cuando se ha descartado la enfermedad tuberculosa activa porque su tratamiento con un solo medicamento puede inducir resistencia. Descartar la enfermedad puede requerir en una persona con VIH, además de la ausencia de síntomas y signos, la realización de una radiografía de tórax. La prueba de tuberculina o PPD, aunque no es indispensable para indicar la TPI, puede identificar a aquellas personas con la infección tuberculosa latente que son las que más se benefician con esta intervención. La infección tuberculosa latente se puede demostrar mediante una PPD positiva, que en una persona con VIH es cuando la induración que se produce tras su aplicación intradérmica en la superficie anterior del antebrazo izquierdo a las 48–72 horas es mayor o igual a 5 mm (ver sección 8.4.1). La TPI se realiza ad-

ministrando isoniacida 5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg por día durante por lo menos seis meses. Esta terapia preventiva en personas con VIH no aumenta el riesgo de desarrollar resistencia a la isoniazida.

La reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa activa en personas con VIH es todavía más significativa cuando la TPI se acompaña de terapia antirretroviral. Aunque la TPI puede ser autoadministrada, las personas que la reciben deben ser evaluadas periódicamente durante todo ese tiempo para documentar adherencia, ausencia de toxicidad por el medicamento o apareamiento de síntomas compatibles con enfermedad tuberculosa activa.

Actualmente, las pruebas inmunológicas como el gamma interferón para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente que ofrecen mejor sensibilidad y especificidad que la prueba de tuberculina en personas sin VIH, no han evidenciado tener la misma utilidad en personas con VIH.

### **9.3 CONTROL DE INFECCIONES POR TB EN LA ERA DEL VIH**

Los pacientes sospechosos de tuberculosis pulmonar y laríngea pueden transmitir la enfermedad por microgotas de menos de 5 micras que contienen el bacilo y que son producidas al toser, hablar o estornudar. Estas mismas también se producen en los pacientes en procedimientos terapéuticos o invasivos, como las nebulizaciones y broncoscopías.

Los pacientes con TB son diagnosticados en la mayoría de los casos de manera ambulatoria en establecimientos de atención primaria. Sin embargo, en ocasiones puede ser necesario la hospitalización, particularmente en el caso de personas con VIH debilitadas por esta u otras infecciones oportunistas.

Las personas con VIH pueden ser infectadas o reinfectadas y desarrollar la enfermedad tuberculosa en pocos meses si se exponen a una persona con tuberculosis infecciosa. Los trabajadores de salud y otro tipo de personal en los establecimientos también tienen un riesgo particularmente alto de adquirir tuberculosis debido a su exposición frecuente a pacientes con esta enfermedad. Los trabajadores de salud pueden igualmente estar infectados con el VIH y en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa activa si se infectan con *M. tuberculosis*. Es indispensable atender las medidas de control de infecciones, no solo para prevenir la transmisión del paciente al personal de salud, sino también para prevenir la transmisión de un paciente a otro y, en situaciones esporádicas, la transmisión del trabajador de salud al paciente.

Existen tres grupos de medidas de control de infecciones y cada una opera en un punto diferente del proceso de transmisión. Estos tres grupos de medidas son:

1. Medidas de control administrativas
2. Medidas de control ambientales
3. Protección respiratoria personal

### **9.3.1 Medidas de control administrativas**

Son el primer nivel de control, la primera línea de defensa y las medidas más importantes, porque tienen el mayor impacto en la transmisión ya que están dirigidas a impedir la generación de núcleos de microgotas y por lo tanto a reducir la exposición del personal de salud y de los pacientes al *M. tuberculosis*. A nivel ambulatorio estas medidas incluyen:

- » Tamizar a todos los pacientes tan pronto como sea posible apenas llegan al establecimiento con el fin de identificar a las personas con síntomas de tuberculosis o que están siendo investigadas o tratadas por esta enfermedad.
- » Instruir a los pacientes antes mencionados —identificados a través del tamizaje— acerca de la higiene respiratoria/etiqueta de la tos. Esto incluye instruirles acerca de cubrir la boca y nariz al

toser o estornudar y cuando es posible, proporcionarles mascarillas quirúrgicas o papel toalla para que lo hagan.

- » Colocar a los pacientes sospechosos o con tuberculosis en áreas de espera separadas y bien ventiladas, como un espacio techado que permita una buena circulación del aire.
- » Acelerar el manejo de estos pacientes para minimizar el tiempo que pasan en el establecimiento.
- » Asegurar la rápida investigación diagnóstica de los pacientes sospechosos de tuberculosis, incluyendo el referir a otro establecimiento a los pacientes que requieren abordaje diagnóstico que no está disponible en el primer establecimiento para que así reciban tratamiento lo antes posible. Asegurarse también que aquellos pacientes que manifiestan estar en tratamiento antituberculoso han estado en efecto siguiéndolo.

A nivel de hospitalización, es necesario aislar al paciente con tuberculosis pulmonar y laríngea y limitar a lo esencial su transporte a otras áreas fuera de su habitación o pabellón, y al hacerlo, siempre cubrirle la boca y la nariz con una mascarilla quirúrgica. Debe limitarse a un solo paciente el uso de un equipo, y seguir los procedimientos de lavado y desinfección apropiados. Las medidas de aislamiento deben mantenerse hasta descartar el diagnóstico de tuberculosis o, si este es confirmado, hasta que el paciente haya cumplido tratamiento efectivo por dos semanas y/o dos baciloscopias consecutivas son negativas.

Los pacientes con TB MDR, es decir resistentes a por lo menos los dos medicamentos de primera línea más potentes —isoniacida y rifampicina— requieren manejo especial en un centro de referencia. Estos pacientes pueden tener largos periodos de infecciosidad por lo que es necesario minimizar el contacto con otros pacientes que no tienen TB o que no tienen TB MDR. Estos pacientes deberían estar en un servicio o área separada, preferiblemente en cuartos individuales bien ventilados. Cuando esto no es posible es necesario establecer un servicio o un área para la TB MDR. Debido al alto riesgo de morbilidad y mortalidad para las personas con VIH, los pacientes con

TB MDR deben recibir atención en sitios diferentes a los habituales para las personas con VIH.

Otra medida de control administrativo importante es la evaluación del riesgo de transmisión en el establecimiento, y en base ella, la elaboración de un plan de control de infecciones, la capacitación adecuada del personal de salud para poner en práctica el plan, educación a los pacientes y a la comunidad sobre higiene respiratoria y etiqueta de la tos y coordinación entre los programas de TB y VIH.

### **9.3.2 Medidas de control ambientales**

Son la segunda línea de defensa para la prevención de la transmisión de *M. tuberculosis* en los establecimientos de salud. Como en general no puede eliminarse del todo la exposición a núcleos de gotitas infecciosas a través de las medidas de control administrativas, las medidas de control ambientales buscan reducir la concentración de núcleos de gotitas en el aire. Es importante que los establecimientos estén conscientes que ante medidas de control administrativas inadecuadas, las medidas de control ambientales no eliminarán el riesgo de transmisión. Las medidas de control ambientales incluyen:

- » Ventilación (natural y mecánica)
- » Filtración
- » Radiación ultravioleta germicida

La técnica más sencilla y menos costosa es maximizar la ventilación natural para eliminar y diluir el aire de las áreas de pacientes tuberculosos, lejos de pacientes sin tuberculosis. Las áreas en que puede ocurrir transmisión de tuberculosis en los establecimientos de salud incluyen:

- » Consulta externa
- » Emergencia o urgencias
- » Hospitalización
- » Radiología
- » Laboratorio

- » Quirófanos
- » Salas de autopsia

La ventilación natural controlada ayuda a reducir la transmisión de *M. tuberculosis*, entendiéndose por “controlada” que existe un monitoreo para asegurar que las ventanas permanezcan abiertas en todo momento para mejorar la ventilación. Cuando a los pacientes se les pide proporcionar esputo para diagnóstico de tuberculosis en el establecimiento, siempre deben hacerlo en un cuarto bien ventilado o afuera del establecimiento y lejos de las demás personas. Nunca deberán hacerlo en el baño o en cubículos pequeños y mal ventilados.

Para maximizar los patrones de ventilación natural en el hospital, salas de hospitalización, consultorios o habitación se requiere, siempre que sea posible:

- » Abrir al medioambiente áreas de espera, salas para la recolección de esputo, salas de examen y hospitalización.
- » Instalar ventanas u otras aberturas en paredes exteriores de manera que el aire se desplace al exterior y no a otras salas o áreas de espera.
- » Cuando se utilizan ventiladores de techo las ventanas deben quedar abiertas ya que el objetivo es diluir e intercambiar el aire, más que solo mezclarlo.

En cuanto a la ventilación mecánica, en países de recursos limitados los ventiladores de ventana son el método menos costoso y factible para dirigir el flujo de aire al exterior. Los métodos que requieren más recursos incluyen sistemas de extracción mecánica que bombean aire externo limpio hacia adentro del edificio y luego extraen el aire de la habitación contaminada hacia afuera, o sistemas cerrados de filtración y recirculación. Todos estos sistemas de ventilación mecánica y filtración son costosos y requieren mantenimiento considerable.

La habitación privada ideal es una donde el aire fluye de afuera hacia adentro (presión negativa) con recambios por hora de 6 (mínimo) a 12 volúmenes (ideal) y que tiene apropiada salida del aire al



exterior. La presión negativa puede ser creada con un ventilador que saque el aire por la ventana al exterior. La puerta debe permanecer cerrada. Cuando una habitación privada por paciente no es posible, puede habilitarse un servicio para albergar pacientes con probable o confirmada tuberculosis infecciosa.

Diversos estudios han demostrado que el *M. tuberculosis* muere si es expuesto a suficiente radiación ultravioleta germicida (RUVG), pero existen importantes preocupaciones acerca de sus efectos adversos tales como cambios oculares y cutáneos crónicos por sobreexposición. Esto es particularmente cierto cuando el equipo no recibe instalación, monitoreo y mantenimiento apropiados.

La luz solar es una fuente natural y segura de rayos ultravioleta que puede matar los bacilos tuberculosos y que por lo general abunda en países de recursos limitados, por lo que debe aprovecharse al máximo en el diseño y operación de las áreas de atención.

### **9.3.3 Protección respiratoria personal**

La protección respiratoria personal (respiradores) es la última línea de defensa contra la infección por *M. tuberculosis* en los establecimientos de salud para el personal de salud, administrativo, o para los visitantes. No obstante, sin medidas de control administrativas y ambientales apropiadas los respiradores no protegerán adecuadamente al personal de salud de la infección.

Los respiradores son diferentes a las mascarillas quirúrgicas. Son un tipo especial de mascarilla que tiene poros minúsculos que bloquean los núcleos de gotitas y que también impiden la entrada de aire por sus bordes ya que se ajustan perfectamente sobre la boca y nariz. Usualmente se recomiendan —para uso por parte del personal de salud— respiradores elaborados con una eficiencia del filtro de al menos 95% para partículas de 0.3 micras de diámetro. Estos se conocen como respiradores N-95. Hay que tener presente que son caros y necesitan ser reemplazados frecuentemente, por lo que en países de recursos limitados deben priorizarse para áreas de alto

riesgo, en hospitales o centros de referencia como las salas de espirometría o broncoscopia o de atención de TB MDR.

Las mascarillas quirúrgicas de tela, papel o plástico tienen poros grandes y no se ajustan perfectamente en los bordes por lo que no protegen de la infección a los trabajadores de salud, demás personal, pacientes o visitantes. Es por ello que no se recomienda su uso en los establecimientos con ese fin.

Las mascarillas quirúrgicas evitan la propagación de los microorganismos de la persona que la lleva puesta (ej. cirujano o paciente tuberculoso) a otros, mediante la captura de partículas grandes cerca de la nariz y la boca. Aunque no son una prioridad, las mascarillas quirúrgicas deben considerarse para pacientes con sospecha o confirmación de tuberculosis de vías respiratorias que abandonan las salas de aislamiento para radiografías o procedimientos.



# Prevención del VIH en el paciente con tuberculosis

Así como es importante prevenir la tuberculosis en el individuo que ya tiene la infección por VIH, también es importante que los individuos con la infección asintomática por *mycobacterium tuberculosis* (infección tuberculosa latente) eviten adquirir el VIH, dado que si lo hacen aumentan considerablemente (3–13% anual) su riesgo de enfermedad tuberculosa activa.

La prevención de la infección por VIH en todas las personas, incluyendo las que tienen tuberculosis, depende de que se tomen medidas de precaución que comprendan:

1. Las prácticas sexuales
2. Uso de drogas inyectables
3. Tamizaje de donantes y productos sanguíneos
4. Prevención de la transmisión maternoinfantil
5. Medidas de bioseguridad en los establecimientos de salud

## 10.1 LAS PRÁCTICAS SEXUALES

Aunque el coito anal es la práctica sexual de mayor riesgo para la transmisión del VIH seguida por el coito vaginal, también existe riesgo de transmisión en prácticas de sexo oral que involucran la estimulación del pene con la boca, como el fellatio. El riesgo es particularmente más elevado para el individuo, hombre o mujer, que es receptivo, es decir que recibe el pene y la eyaculación en su cavidad anal, vaginal u oral.

El riesgo de transmisión puede estimarse aproximadamente mediante modelos matemáticos para cada práctica sexual, pero no para cada exposición particular dado que depende de muchos factores

(integridad de las mucosas, presencia de otras infecciones de transmisión sexual, infección reciente y carga viral).

<b>Riesgo de transmisión del VIH</b>		
<b>Coito anal</b> Receptivo: 1:30 a 1:100 Insertivo: 1:1000	➔	<b>Coito vaginal</b> Receptivo: 1:1000 Insertivo: 1:10.00
		➔
		<b>Fellatio con eyaculación</b> Receptivo: 1:1000

Todas las personas pueden beneficiarse de recibir consejería y de ofrecerles la prueba de VIH si no están en una relación estable mutuamente fiel con alguien que ha dado negativo en una prueba para VIH y que no ha tenido prácticas sexuales de riesgo o uso de drogas inyectables recientemente.

Las personas deben saber que aparte de la abstinencia la única manera de protegerse de la transmisión sexual del VIH es mediante el uso correcto y consistente del condón. La efectividad del condón para impedir la transmisión del VIH es de aproximadamente 95%, y las personas que lo usan deben ser aconsejadas sobre todo acerca de:

- » Usarlos todo el tiempo
- » Colocarlos cuando el pene está totalmente erecto y antes de cualquier contacto genital
- » Oprimir con el índice y el pulgar el reservorio colocado en la punta para no dejar aire
- » Sostenerlo por la base antes de retirar el pene del ano, vagina o boca
- » Solo utilizar lubricantes hidrosolubles
- » No reutilizarlos

## **10.2 USO DE DROGAS INYECTABLES**

El riesgo de adquirir el VIH al usar drogas inyectables compartiendo jeringas se considera una práctica de alto riesgo y se estima que es similar al coito anal receptivo, siendo alrededor de 1:150. Las personas que utilizan drogas inyectables nunca deben compartir las jeringas. Si no disponen de jeringas estériles deben usar lejía para desinfectarlas.

## **10.3 TAMIZAJE DE DONANTES Y PRODUCTOS SANGUÍNEOS**

Con el tamizaje universal de los donantes mediante pruebas serológicas para VIH el riesgo de transmisión por transfusiones es extremadamente bajo. Todos los bancos de sangre persiguen además, a través de una entrevista previa a la donación, evitar que lo hagan las personas que recientemente han mantenido prácticas sexuales de riesgo o uso de drogas inyectables. Esto debido a que las personas pueden estar infectadas y no haber desarrollado anticuerpos detectables mediante las pruebas serológicas ya que se encuentran en el periodo de ventana.

## **10.4 PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL**

En ausencia de profilaxis perinatal, entre un 13 a un 40% de los niños nacidos de madres con VIH contraen el virus de ellas. Este riesgo puede disminuirse a menos del 2% con tratamiento antirretroviral a la madre durante el embarazo y el parto, y al recién nacido inmediatamente al nacer, a través de cesárea electiva y supresión de la lactancia.

## 10.5 MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD Y PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

El riesgo de transmisión por una pinchadura con una aguja que contiene sangre de un paciente con VIH es de aproximadamente 0.3%. Las exposiciones de mayor riesgo son aquellas en las que la punción es profunda y con aguja hueca, que ha estado en una vena o arteria con sangre visible de un paciente que tiene elevada carga viral. La exposición a mucosas tiene un riesgo menor de transmisión que la percutánea y es 0.09% o menos.

Estudios administrando AZT como profilaxis postexposición demostraron disminuir la seroconversión en un 79%. En la actualidad, se recomienda según el grado de riesgo de la exposición tomar 2 ó 3 medicamentos antirretrovirales por cuatro semanas para reducir el riesgo de infección. A los trabajadores de salud que se expongan accidentalmente a la infección debe también ofrecérseles consejería y seguimiento serológico con pruebas para VIH tomadas en el momento de la exposición para descartar infección previa, y a las seis semanas, tres meses y seis meses del evento para descartar infección subsecuente debido a dicha exposición. Haber recibido profilaxis postexposición en una ocasión no protege de las exposiciones subsiguientes.

# Prevención y tratamiento de otras condiciones en el paciente TB/VIH

## 11.1 INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ITS)

El VIH en la mayoría de los casos es adquirido a través de relaciones sexuales, por lo que es importante recordar que otras infecciones de transmisión sexual son frecuentes en la persona con VIH y también necesitan tratamiento. Además del tratamiento, debe proporcionarse al paciente educación, consejería individual y de pareja, además de condones.

El diagnóstico y tratamiento etiológico de las ITS no siempre es posible o correcto. Es por ello que se ha desarrollado el enfoque sindrómico, basado en el reconocimiento de un grupo de signos y síntomas (síndromes). El tratamiento recomendado para cada síndrome cura la mayoría de las infecciones responsables de su causa.

Sexo	Síndrome	Plan de tratamiento
Mujeres	Secreción uretral	Tratar como gonorrea y clamidia. Tratar a la(s) pareja(s)
	Flujo vaginal	Tratar como vaginitis (candidiasis/ tricomoniasis/ vaginosis bacteriana) y evaluar tratamiento como gonorrea y clamidia. Tratar a la(s) pareja(s) como vaginitis, solo en sospecha de tricomoniasis. Si se da tratamiento como secreción uretral tratar también a la(s) pareja(s)
	Cervicitis	Tratar como gonorrea y clamidia. Tratar a la(s) pareja(s)
	Dolor abdominal pélvico	Tratar como enfermedad pélvica inflamatoria: gonorrea, clamidia y anaerobios

*continúa*



Sexo	Síndrome	Plan de tratamiento
Hombres y mujeres	Úlceras genitales	Tratar como sífilis, chancroide y herpes simple. Tratar a la(s) pareja(s)
	Bubón inguinal con úlceras	Tratar como sífilis y chancroide. Valorar si se trata de lesiones compatibles con herpes simple
	Bubón inguinal sin úlceras	Tratar como linfogranuloma venéreo

Nota 1. No usar ciprofloxacina o tetraciclinas durante el embarazo.

Nota 2. Evitar las tetraciclinas en los niños.

**Tabla 11. Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual**

Infección de transmisión sexual	Primera opción	Otras opciones
Gonorrea (no complicada)	cefixima 400 mg V.O. Dosis única o ceftriaxona 250mg I.M. Dosis única  Embarazada, lactante o < 16 años se recomienda: ceftriaxona 250mg I.M. Dosis única o cefixima 400 mg V.O. Dosis única	ciprofloxacina* 500 mg V.O. Dosis única o espectinomicina 2g I.M. Dosis única
Chlamydia	azitromicina 1g V.O. Dosis única  Embarazada, lactante o < 16 años se recomienda: azitromicina 1g V.O. Dosis única o amoxicilina 500 mg V.O. c/8h por 7 días o eritromicina 500 mg V.o. c/6h por 7 días	doxiciclina 100 mg V.O. c/12h por 7 días o tetraciclina 500 mg V.O. c/6h por 7 días
Trichomonas vaginalis	metronidazol 2g V.O. Dosis única o metronidazol 500 mg c/12h por 7 días  Embarazada o lactante: metronidazol 250mg V.O. c/8h por 7 días o metronidazol gel 0.75% un aplicador lleno (5g) intravaginal c/12h por 5 días	tinidazol 2g V.O. Dosis única o tinidazol 500 mg V.O. c/12h por 5 días

*continúa*

**Tabla 11. Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (cont.)**

<b>Infección de transmisión sexual</b>	<b>Primera opción</b>	<b>Otras opciones</b>
Vaginosis bacteriana	<p>metronidazol 2g V.O. Dosis única o metronidazol 500 mg V.O. c/12h por 7 días</p> <p>Embarazada o lactante: metronidazol 250mg V.O. c/8h por 7 días o metronidazol gel 0.75% un aplicador lleno(5g) intravaginal c/12h por 5 días</p> <p>Embarazada o lactante: metronidazol gel 0.75% un aplicador lleno(5g) intravaginal c/12h por 5 días o clindamicina 300mg V.O. c/12h por 7 días o metronidazol 250mg V.O. c/8h por 7 días</p>	clindamicina crema al 2% um aplicador lleno (5g) intravaginal al acostarse por 7 días
Candidiasis vaginal	<p>miconazol 200mg supositorio vaginal c/24 h por 3 días o clotrimazol 100 mg tableta intravaginal c/12h por 3 días o fluconazol 150 mg V.O. dosis única</p> <p>Embarazada o lactante: miconazol 200mg supositorio vaginal c/24 h por 3 días o clotrimazol 100 mg tableta intravaginal c/12h por 3 días o nistatina 100 000 U 1 tableta intravaginal c/24 h por 14 días</p>	nistatina 100 000 U 1 tableta intravaginal c/24 h por 14 días
Sífilis (chan-cro)	<p>penicilina benzatínica 2.4 M U I.M. Dosis única</p> <p>Embarazada, lactante o &lt; 16años se recomienda: penicilina benzatínica 2.4 M U I.M o eritromicina 500 mg V.O. c/6h por 15 días</p>	doxiciclina 100 mg V.O. c/12h por 14 días o tetraciclina 500 mg V.O. c/6h por 14 días
Chancroide	ciprofloxacin 500 mg c/12h por 3 días o azitromicina 1g V.O. Dosis única o eritromicina 500 mg V.O c/6h por 7 días	ceftriaxone 250 mg I.M. Dosis única

*continúa*

**Tabla 11. Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (cont.)**

Infección de transmisión sexual	Primera opción	Otras opciones
Linfogranuloma venéreo	<p>doxiciclina 100 mg V.O. c/12h por 21 días o eritromicina 500 mg V.O. c/6h por 21 días</p> <p>Embarazada, lactante o &lt; 16 años : azitromicina 1g c/semana por 3 semanas o eritromicina 500 mg V.O. c/6 horas por 14 días</p>	tetraciclina 500 mg V.O. c/6h por 21 días
Herpes simple	<p>Infección primaria: aciclovir 400 mg V.O. c/8 h por 7 días o aciclovir 200 mg V.O. 5 veces al día por 7 días</p> <p>Infección recurrente: aciclovir 400 mg V.O. c/8 h por 5 días o aciclovir 200 mg V.O. 5 veces al día por 5 días</p> <p>Embarazada o lactante: Infección primaria**: aciclovir 400 mg V.O. c/8 h por 7 días Infección recurrente: Tratar solo cuando el beneficio excede el riesgo de administrar el tratamiento (igual dosis y duración)</p>	Infección primaria: famciclovir 250 mg V.O. c/8h o valaciclovir 1000 mg V.O. c/12h por 7 días***
Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI)	<p>Tratamiento ambulatorio: Escoger un medicamento para cada agente etiológico: <b>Neisseria gonorrhoeae:</b> ceftriaxona 250 mg IM. Dosis única o cefixime 400 mg. Dosis única o ciprofloxacina* 500 mg V.O. Dosis única o espectinomicina 2 g IM. Dosis única <b>Chlamydia trachomatis:</b> doxiciclina 100mg V.O. c/12h por 14 días o tetraciclina 500 mg V.O. c/6 h por 14 días o azitromicina 1 g V.O. c/d por 7 días <b>Anaerobios:</b> metronidazol 500 mg V.O. c/12h por 14 días Tratamiento hospitalario: Criterios de hospitalización: (uno de los siguientes)</p>	<p>gentamicina 1.5 mg/kg/l.v. c/8 h + clindamicina 900 mg l.v. c/8h</p> <p>o ampicilina 2g l.v. o l.m. seguida de 1 g l.v. c/6h + gentamicina 80 mg l.m. c/8h + metronidazol 500 mg l.v. c/8h</p>

continúa

**Tabla 11. Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (cont.)**

Infección de transmisión sexual	Primera opción	Otras opciones
<p>Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posibilidad de abdomen quirúrgico</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Falta de respuesta al tratamiento oral</li> <li>• Intolerancia al tratamiento oral</li> <li>• Absceso salpingo-ovárico</li> </ul> <p>Escoger un medicamento para cada agente etiológico:</p> <p><b>Neisseria gonorrhoeae:</b> ceftriaxona 250 mg IM. Dosis única o ciprofloxacina* 500 mg V.O. Dosis única o espectinomicina 2 g IM. Dosis única</p> <p><b>Chlamydia trachomatis:</b> doxiciclina 100 mg V.O. o I.V. c/12h o tetraciclina 500 mg V.O. c/6 h</p> <p><b>Anaerobios:</b> metronidazol 500 mg V.O. o I.V. c/12h o cloranfenicol 500 mg V.O. o I.V. c/6h</p> <p>Todas las opciones anteriores deberán continuarse hasta 2 días después de la mejoría clínica, a lo que deberá seguir : doxiciclina 100 mg V.O. c/12h o tetraciclina 500 mg00 mg V.O. c/6h hasta completar 14 días de tratamiento.</p>	
<p>Granuloma inguinal (tratamiento continuo hasta que todas las lesiones epitelizen completamente)</p>	<p>azitromicina 1g V.O. seguido de 500 mg00 mg V.O. c/ día o doxiciclina 100 mg V.O. c/12h</p> <p>Embarazada, lactante o &lt;16 años: eritromicina 500 mg V.O. c/6h por 7 días o azitromicina 1g V.O. Dosis única</p>	<p>eritromicina 500 mg V.O. c/6h o tetraciclina 500 mg/V.O. c/6h o trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg V.O.c/12h</p>

\* Dado el aumento de la resistencia que ocurre en la Región de las Américas, no se recomienda utilizar ciprofloxacina en el tratamiento de la gonorrea en ausencia de estudios de susceptibilidad.

\*\* La Asociación Estadounidense de Obstetricia y Ginecología recomienda tratar toda infección primaria por herpes. [http://dermatology.about.com/cs/pregnancy/a/hsv\\_preg. HTML](http://dermatology.about.com/cs/pregnancy/a/hsv_preg. HTML)

\*\*\* Valorar el costo y disponibilidad de estos medicamentos antes de prescribirlos

## 11.2 PROBLEMAS DE LA PIEL

### Condilomas acuminados

podofilina tópica al 25%. Aplicación tópica 1 vez por semana hasta por 6 semanas. Lavar después de 1–4 horas de la aplicación o imiquimod crema al 5% aplicar por la noche y remover por la mañana por 3 noches consecutivas, semanalmente hasta por 16 semanas.

### Dermatitis seborreica

hidrocortisona crema al 1%. Aplicar 2 v/día.

### Escabiosis

permetrina loción al 5% o lindano al 1% (hexacloruro de gamma-benceno). Aplicar a toda la piel limpia del cuello a los pies. Dejar por 8–10 horas durante la noche. Repetir en 1 semana. Lavar toda la ropa en agua caliente y secar al sol. Cortar las uñas de las manos.

### Herpes simplex

Leve: aciclovir 400 mg V.O. c/8h por 5–10 días o aciclovir 200 mg V.O. 5v/d por 7–10 días o valaciclovir 1000 mg V.O. c/12h por 7–10 días

Grave: aciclovir 5–10 mg/kg I.V. c/8h por 5–10 días

### Herpes Zoster

Leve: aciclovir 800 mg V.O 5 veces al día por 7–10 días o valaciclovir 1000 mg V.O. c/8h por 7–10 días

Grave: aciclovir 10–12 mg/kg I.V por 14–21 días (SNC, diseminado, ocular)

### Molusco contagioso

Curetaje o crioterapia o electrocauterización.

Agentes tópicos: podofilina o ácido tricloroacético

## 11.3 PROBLEMAS DE LA CAVIDAD BUCAL

### Candidiasis oral

nistatina líquida o grageas 500 000 U V.O c/ 6–8h por 3–5 día o fluconazol 150 mg V.O. c/día por 3–5 días

## 11.4 PROBLEMAS GASTROINTESTINALES

### **Candidiasis esofágica**

fluconazol 200 mg I.V. c/día hasta tolerar la vía oral y luego  
fluconazol 150 mg V.O. c/día por 7 días

### **Diarrea de etiología desconocida**

TMP/SMX 160/800mg V.O. c/12h por 10 días o ciprofloxacina 500 mg V.O. c/12h por 10 días con o sin metronidazol 500 mg V.O. c/8h por 10 días

### **Diarrea bacteriana**

TMP/SMX 160/800mg V.O. c/12h por 10 días o ciprofloxacina 500 mg V.O. c/12h por 10 días

### **Diarrea por *Entamoeba histolytica***

metronidazol 500 mg V.O. c/8h por 10 días (trofozoitos) y/o furoato de diloxanida 500 mg V.O. c/8h por 10 días (quistes)

### **Diarrea por *Giardia lamblia***

metronidazol 500 mg V.O. c/8h por 5 días o nitaxozanida 500 mg V.O. c/12h por 3 días

### **Diarrea por *Strongyloides stercoralis***

ivermectin 200 microgramos/kg/día V.O. c/día por 2 días o albendazol 400 mg c/12h por 2 días

### **Diarrea por *Cryptosporidium parvum***

nitaxozanida 500 mg c/12h por 14 días o paromomicina (aminosidina) 1g V.O. c/12h por 1a 4 semanas según respuesta

## 11.5 OTROS PROBLEMAS RESPIRATORIOS

### **Histoplasmosis**

*Enfermedad leve a moderada*

itraconazol 200 mg V.O. c/8h (con los alimentos) por 3 días seguidos de 200 mg V.O. (con alimentos) por 3 meses

### *Enfermedad grave o diseminada*

anfotericina B 1 mg/kg./día I.V. c/día por 10–14 días seguidos de itraconazol 200 mg V.O. (con alimentos) por 3 meses

### **Neumonía por *Pneumocystis Pneumocystis***

#### *Enfermedad leve a moderada*

(PaO<sub>2</sub>>70 o saturación de oxígeno > 90% o frecuencia respiratoria normal)

TMP/SMX 160/800mg 2 tabletas V.O. c/8h por 21 días

(15 mg/kg/d basado en el TMP)\

#### *Enfermedad severa*

(paO<sub>2</sub> <70 o saturación de oxígeno <90% o FR >30 por minuto) Una hora antes de TMP/SMX prednisona (1mg/kg/d) 40 mg V.O. c/12h por 5 días luego 40 mg V.O. c/día por 5 días y finalmente 20 mg V.O. c/día por 11 días y TMP/SMX 160/800 mg 2 tabletas V.O. c/8h por 21 días

## **11.6 PROBLEMAS NEUROLÓGICOS**

### **Meningitis por criptococo**

anfotericina B (1mg/kg/d) I.V. c/día por 2 semanas seguido de fluconazol 150 mg V.O.c/8h hasta completar 2 meses

### **Toxoplasmosis cerebral**

sulfadiazina 1.5g V.O.c/6h y pirimetamina 100 mg V.O. en una sola toma por 1 día seguido de 25 mg V.O.c/8h por 6 semanas Añadir ácido folínico 10 mg V.O. c/día por la duración del tratamiento o clindamicina 600 mg I.V. c/6h y pirimetamina 100 mg V.O. en una sola toma por 1 día seguido de 25 mg V.O.c/8h por 6 semanas. Añadir ácido folínico 10 mg V.O. c/día por la duración del tratamiento o TMP/SMX 10/50 mg/kg/día V.O. dividido c/12h por 30 días

## 11.7 PREVENCIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS

**Tabla 12. Profilaxis primaria recomendada**

Enfermedad	Indicación	Régimen
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	CD4 < 200* CD4 < 14% Candidiasis oral OMS estadio 3 y 4	Primera elección: TMP/SMX 160/800mg V.O. c/día** Otras opciones: TMP/SMX 160/800mg V.O. 3 v /semana o dapsona 100 mg V.O c/día
Toxoplasmosis	CD4 < 100 Candidiasis oral OMS estadio 3 y 4	Primera elección: TMP/SMX 160/800mg V.O. c/día Otras opciones: dapsona 50 mg V.O. c/d + pirimetamina 50 mg por semana
Tuberculosis	Enfermedad tuberculosa activa descartada. Sospecha o confirmación de infección tuberculosa latente (PPD mayor o igual a 5mm. Contactos de TB pulmonar o laríngea	isoniacida 300 mg V.O. c/d por 6 a 9 meses
Infección diseminada por complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	CD4 < 50 OMS estadio 4	azitromicina 1200 mg V.O. c/semana o claritromicina 500 mg V.O. c/12h

\* Si no se dispone del recuento de linfocitos CD4 para indicar profilaxis utilizar infección oportunista (candidiasis oral) o estadio de OMS 3 y 4 dada su correlación aproximada a niveles de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>\*

\*\* Valorar riesgo beneficio en embarazadas

No se recomienda profilaxis primaria para:

- » Candidiasis
- » Histoplasmosis
- » Meningitis por criptococo



**Tabla 13. Profilaxis secundaria recomendada**

Enfermedad	Régimen	Duración*
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	TMP/SMX 160/800mg V.O. c/ día	Hasta llevar a recuento de CD4 >200 con tratamiento ARV
Meningitis por criptococo	fluconazol 200 mg V.O. c/día	Hasta llevar a recuento de CD4 >200 con tratamiento ARV
Toxoplasmosis	sulfadiazina** 500 mg V.O. c/6h + pirimetamina 50 mg/día. Añadir ácido folínico 10mg V.O. c/ día	Hasta llevar a recuento de CD4 >200 con tratamiento ARV
Histoplasmosis	itraconazol 200 mg V.O. c/día después del desayuno	Hasta llevar a recuento de CD4 >150 con tratamiento ARV
Infección diseminada por complejo <i>Mycobacterium Avium</i> (MAC)	azitromicina 1200 mg V.O. c/semana o claritromicina 500 mg V.O. c/12h	Hasta llevar a recuento de CD4 >100 con tratamiento ARV

\* La suspensión de profilaxis secundaria está indicada cuando debido al tratamiento con ARV el ascenso de CD4 por arriba de los umbrales establecidos es sostenido en controles sucesivos por lapsos de 3 a 6 meses.

\*\* En ausencia de sulfadiazina y pirimetamina u otras alternativas considerar TMP/SMX 160/800 mg V.O. c/día dada su actividad antitoxoplasma, aunque no hay estudios en profilaxis secundaria.

\*\*\* No se recomienda profilaxis secundaria de candidiasis

Aunque no se ha recomendado en el pasado, existe creciente evidencia sobre los beneficios de la terapia preventiva con isoniacida en pacientes con VIH previamente tratados por tuberculosis por lo que es inminente, al momento de editar esta guía, la aparición de nuevas recomendaciones por parte de OMS sobre profilaxis secundaria que los programas nacionales deberán considerar para su implementación.

# ANEXO 1

---

## ACTIVIDADES DE COLABORACIÓN TB/VIH

### A. Establecer mecanismos de colaboración TB/VIH

1. Crear un ente coordinador TB/VIH en todos los niveles
2. Realizar vigilancia de la prevalencia del VIH en los pacientes con TB
3. Planificar conjuntamente las actividades TB/VIH
4. Monitorear y evaluar

### B. Reducir la carga de TB en las personas con VIH/sida

1. Establecer búsqueda intensiva de casos de TB
2. Proporcionar la terapia preventiva con isoniazida
3. Garantizar el control de infección por TB en establecimientos de salud y sitios de congregación

### C. Reducir la carga del VIH en pacientes con tuberculosis

1. Proporcionar consejería y pruebas de detección del VIH
2. Introducir métodos de prevención para el VIH
3. Proporcionar terapia preventiva con cotrimoxazol
4. Garantizar el apoyo y la atención integral de las personas con VIH/sida
5. Proporcionar el tratamiento antiretroviral

# BIBLIOGRAFÍA

---

*Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Adults and Adolescents in Resource-Limited Settings: Towards Universal Access. Recommendations for a Public Health Approach.* Geneva. World Health Organization, 2006.

*Antiretroviral Therapy for HIV Infection in infants and children in Resource-Limited Settings: Towards Universal Access. Recommendations for a Public Health Approach.* Geneva. World Health Organization, 2006.

*Antiretroviral Therapy for infants and children. Report of the WHO Technical Reference Group. Pediatric HIV/ART Care Guidelines Group Meeting.* Geneva. World Health Organization, 2008.

Barnes, PF, Bloch, AB, Davidson, PT, Snider, DE. *Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.* N Engl J Med 1991; 324:1644.

Caminero JA. *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas.* Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, París, 2003.

*Chronic HIV Care with ARV Therapy and Prevention. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI).* World Health Organization (WHO): Geneva, 2007.

Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs—Worldwide, 2000–2004. Morbidity and Mortality Weekly Report March 24, 2006, 55:11

DHHS. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. 2009: 1–161.

Donald PR. *Childhood tuberculosis*. *Curr Opin Pulmonary Med* 2000;6:187–92.

Ebraert H, Salu P. *Toxic uveitis caused by pharmacodynamic interactions of Rifabutin and protease inhibitors: a case report*. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2007: 57–60.

*Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource limited settings*. World Health Organization. Geneva. 2008

Farzadejan H et al. *Detection of human immunodeficiency virus type 1 infection by Polymerase chain reaction in a cohort of seronegative intravenous drug users*. *J. Infectious Diseases* 1993 Aug; 168(2):327–31.

Ferri F. *Practical Guide to the Care of the Medical Patient*. The C.V. Mosby Company: St Louis, 1987.

Gandhi NR et al. *Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa*. *Lancet*, 2006, 368(9547):1575–1580

Gilbert D., Moellering Jr. R., M., Eliopoulos G., Saaag M., Chambers H. *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy*. 2009. 17th Edition. Antimicrobial Therapy Inc. 2008

Guía para la consejería y pruebas de VIH/sida en los programas de control de tuberculosis. Organización Panamericana de la Salud. Washington, DC, 2006.

Guía clínica para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe. Washington, D.C.: OPS, 2009

Guía para la consejería y pruebas VIH/sida en los Programas de Control de Tuberculosis. Programa Regional de Control de Tuberculosis y Programa Regional de VIH/sida. OPS/OMS Washington 2007.

*Guidance for national tuberculosis and HIV programmes on the management of Tuberculosis in HIV-infected children: Recommendations for a public health approach.* World Health Organization. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Geneva. 2010

*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.* World Health Organization. Geneva 2006.

*Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis.* WHO. Geneva, 2008. WHO/HTM/TB/2008.402

Golsen MP, Vikram HR. *Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview.* American Family Physician. 2005; Nov: 75(9): 1761–8.

Gleckman R, Czachor J. *Assessment of Fever in HIV Patients.* *Postgrad Med* 1996 Mar; 99 (3):78–80, 87–9, 93–4 passim review.

Greenberg, SD, Frager, D, Suster, B, et al. *Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: Spectrum of radiographic findings (including a normal appearance).* Radiology 1994; 193:115.

Harries A, Maher D, Graham S. *TB/HIV: A Clinical Manual* (2nd ed.) WHO: Geneva, 2004.

Heymann, D L. *El control de las enfermedades transmisibles* (18a ed.). Organización Panamericana de la Salud. Washington, DC, 2005.

Holmes, CB, Wood, R, Badri, M, et al. *CD4 decline and incidence of opportunistic infections in Cape Town, South Africa: implications for prophylaxis and treatment.* J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42:464.

*Implementing the Stop TB Strategy. A Handbook for National Tuberculosis Control Programmes.* World Health Organization. Geneva. 2008

*Is HIV Infection a Risk Factor for Multi-Drug Resistant Tuberculosis? A Systematic Review.* Sujit Suchindran, Emily S. Brouwer, and Annelies Van Rie. En línea en la dirección <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680616/>

*Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007 (WHO/HTM/TB/2007.379; WHO/HIV/2007.01).

Jenny-Avital ER, Joseph K. *Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy.* Clin Infect Dis. 2009; 48: 1471-4.

J.M. Cohen; E. Whittaker; S. Walters; H. Lyall; G. Tudor-Williams; B. Kampmann. *Presentation, Diagnosis and Management of Tuberculosis in HIV-infected Children in the UK.* HIV Medicine. 2008;9(5):277-284.

Katherine M. Coyne et al. *Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents.* AIDS 2009, 23:437-446.

Kleinsman SH et al. *False positive HIV 1 test results in a low risk screening setting of voluntary blood donations.* Retroviral Epidemiology Donor Study. *JAMA* 1998;sep:280 (12):1080-5 .

Lawn, SD, Bekker, LG, Wood, R. *How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control.* *AIDS* 2005; 19:1113.

McIlleron H et al. *Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome.* *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S63-S75.

Mandell, GL, Bennet JE, Dolin R, Mandell Douglas. *Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (6th ed.). Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia, 2005.

Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous Pericarditis. *Circulation* 2005; 112: 3608 16.

*Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 Global report on Surveillance and response.* WHO/HTM/TB/2010.3.

OPS/OMS. *Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes. Recomendaciones para entornos con alta prevalencia del VIH y recursos limitados.* Organización Mundial de la Salud: Ginebra, 2007.

OPS/OMS. *Normas para la prevención de la transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de asistencia sanitaria en condiciones de recursos limitados.* Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 2002.

Manual para la atención y manejo integral de los usuarios de drogas viviendo con VIH/sida en América Latina y el Caribe. Organización Panamericana de la Salud. 2006

Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. *Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis*. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1053–1061.

Park MM *et al.* Outcome of MDR-TB patients, 1983–1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996, 153(1):317–324.

*Política interina sobre actividades de colaboración TB/VIH*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/2004.1).

*Rapid advice. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents*. World Health Organization. Geneva. 2009

*Sexually Transmitted and other reproductive tract infections*. Department of Reproductive Health and Research. World Health Organization. Geneva. 2005.

Sluger NW, Burzynski J. *Tuberculosis and HIV Infection: Epidemiology, Immunology And Treatment*. *HIV Clinical Trials* 2001; 2(4):356–365.

Steingart, KR, Ng, V, Henry, M, et al. *Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review*. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:664.

Swaminathan S. *Tuberculosis in HIV-infected children*. *Paediatr Respiratory Rev* 2004; 5: 225–230.



Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: En la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Organización Panamericana de la Salud. Washington, DC, 2008.

Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en niños en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Organización Panamericana de la Salud. Washington D.C. 2008

Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Organización Panamericana de la Salud. Washington D.C. 2009.

*Treatment of Tuberculosis Guidelines.* World Health Organization. Geneva, 2009.

*Tuberculosis Care with TB HIV Co-management: Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI).* World Health Organization: Geneva. 2007.

Turett GS *et al.* *Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis.* *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 21(5):1238–1244.

*Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to WHO guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*, 1999. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007.

*TB/HIV: A clinical manual.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).

UNAIDS Global Report 2010: [http://www.unaids.org/documents/20101123\\_GlobalReport\\_em.pdf](http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf)

*Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2004, 53(2):37.*

Vittinghof E: *Per contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. American Journal of Epidemiology 1999;150:306.*

Waisman JL *et al. Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy] Medicina (B Aires), 2001, 61(6):810–814.*

Wells CD *et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. Journal of Infectious Diseases, 2007, 196 Suppl 1:S86-S107.*

Wenzel R, Brewer T, Butzler J.P. *A Guide to Infection Control in the Hospital* (3rd ed). International Society for Infectious Diseases. Boston 2004.

*WHO Three I's Meeting Report.* World Health Organization, HIV Department: Geneva, 2008.

*WHO ANTIRETROVIRAL Therapy For Hiv Infection IN Infants And Children: Towards Universal Access Recommendations for a public health approach 2010 Revision.*

*WHO Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resourceconstrained settings:* [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf)

World Health Organization (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, 2006.

WHO Rapid Advice - *Treatment of tuberculosis in children*: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf)

Wilson D *et al.* *Diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(1):31–38.

World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record*. No.3, 2007, 82, p 22

Yang, Z, Kong, Y, Wilson, F, et al. *Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis* 2004;



## Organización Panamericana de la Salud

Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud

525 Twenty-third St., N.W.  
Washington, D.C. 20037



**USAID**  
DEL PUEBLO DE LOS ESTADOS  
UNIDOS DE AMÉRICA

ISBN 978-92-75-33156-9



9 789275 331569

[www.paho.org](http://www.paho.org)