

CAPITULO 4

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Objetivos de la Quimioterapia Antituberculosa

Indicaciones de la Quimioterapia Antituberculosa

4.1 - Esquemas de Quimioterapia Antituberculosa

4.1.1 - Tuberculosis Pulmonar – Tratamiento Primario – Adultos

4.1.1.1 - Tratamiento bifásico diario e intermitente dos veces por semana

4.1.1.2 - Tratamiento bifásico diario

4.1.1.3 - Conducta para pacientes que abandonan el tratamiento

4.1.2 - Tuberculosis Pulmonar Re-tratamiento - Adultos

4.1.2.1 - Fracaso de tratamiento

4.1.2.2 - Recaídas

4.1.2.3 - Recuperación de abandonos con bacteriología positiva cuando retoman contacto con el programa

4.1.2.4 - Esquema aconsejado para comenzar el re-tratamiento antes de disponerse del resultado del estudio de sensibilidad

4.1.2.5 - Cambios aconsejados luego de conocido el estudio de sensibilidad

4.1.3 - Tuberculosis Pulmonar – Tratamiento Primario – Niños

4.1.4. - Tuberculosis Extra-pulmonar

4.1.4.1 - Meningitis

4.1.4.2 - Osteo-articular

4.1.4.3 - Pleural

4.1.4.4 - Ganglionar

4.1.4.5 - Pericárdica

4.1.5 - Tuberculosis pulmonar en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-SIDA)

4.1.6 - Situaciones especiales renales, hepáticos, embarazo,

4.1.6.1 – Pacientes con insuficiencia renal y en tratamiento con hemodiálisis

4.1.6.2 – Pacientes con alteraciones hepáticas

4.1.6.3 – Embarazo y lactancia

4.2 – Normas de Hospitalización y Traslados

4.2.1 – Hospitalización y aislamiento

4.2.2 – Hospitalización – Indicaciones

4.2.3 – Traslados

4.3 – Normas de Retorno a la Actividad

4.4 Normas de Tratamiento de la TB en relación con la Cirugía

El tratamiento de la tuberculosis es una de las acciones esenciales del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Se basa en regímenes normalizados de quimioterapia antituberculosa de corta duración.

Dada la actual situación epidemiológica de la tuberculosis en Uruguay, en etapa de control y con el objetivo de iniciar la fase de eliminación de la enfermedad como problema de salud, hemos decidido poner en práctica esquemas que aúnen a su alta eficacia terapéutica la posibilidad de disminuir los riesgos de fracasos y la aparición de casos resistentes a un nivel mínimo.

Objetivos del Tratamiento Antituberculoso – Se insiste en la necesidad de encarar el tratamiento antituberculoso desde los puntos de vista asistencial y epidemiológico. Resultan claros los objetivos de tratar al paciente para:

- evitar la muerte
- lograr su curación y
- minimizar las secuelas anatómicas y funcionales

Aunque también debe tenerse en cuenta desde un punto de vista epidemiológico, la necesidad de

- curar al 100 % de los pacientes a efectos de eliminar las fuentes de infección en la comunidad
- evitar las recaídas y
- prevenir la emergencia de resistencia bacilar a los fármacos antituberculosos.

Indicaciones de la Quimioterapia Antituberculosa - La quimioterapia anti-tuberculosa está indicada en todo caso de tuberculosis, es decir aquella persona que se considera portadora de una *tuberculosis activa*.

El elemento fundamental para el diagnóstico de la tuberculosis es el hallazgo del bacilo de la tuberculosis, ya sea en el estudio directo y/o por el cultivo del material en estudio (expectoración, biopsia, pus, etc). En esta eventualidad, el caso se considera *confirmado*.

El estudio histopatológico puede constituir un auxilio valioso para el diagnóstico de tuberculosis, especialmente en las formas extrapulmonares. La presencia de *granuloma con necrosis caseosa* en las lesiones estudiadas se considera un elemento altamente sugestivo de tuberculosis. La reciente introducción de la determinación de la adenosín-deaminasa (ADA) en nuestro medio, nos permite una aproximación mucho mayor al diagnóstico de tuberculosis pleural.

En caso de pacientes con bacteriología negativa, el médico tratante en consulta con el médico especialista, luego de una cuidadosa evaluación clínica, imagenológica y epidemiológica, plantearán la indicación de tratamiento a pesar de la negatividad de los estudios bacteriológicos y/o histopatológicos. En esta situación el caso de tuberculosis se considera *no confirmado*.

4.1 - ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

4.1.1 - TUBERCULOSIS PULMONAR TRATAMIENTO PRIMARIO – ADULTOS

INDICACIONES. Enfermos tuberculosos que **no** han sido tratados previamente con drogas antituberculosas por más de 30 días. El antecedente de tratamiento antituberculoso previo se obtiene por interrogatorio al paciente por parte del médico y por consulta al **Registro Nacional de Tuberculosos (RNT) del Departamento de Tuberculosis del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (DE-PNCT)**.

4.1.1.1 - TRATAMIENTO BIFÁSICO DIARIO E INTERMITENTE 2 VECES POR SEMANA 2(HRZE)/4(H₂R₂)* (Ver [tabla 4.2](#)) Es el tratamiento de elección cuando puede asegurarse la **SUPERVISIÓN TOTAL Y ESTRICTA DEL TRATAMIENTO**, condición fundamental para el éxito de los tratamientos intermitentes bisemanales. En nuestro país, la organización del PNCT asegura que sea éste el esquema aplicable a la gran mayoría de los casos.

PRIMERA FASE DIARIA DE TRATAMIENTO INTENSIVO DE 2 MESES DE DURACIÓN – 2(HRZE)

En esta fase se propone la administración de 50 dosis, de lunes a sábado inclusive. La duración del tratamiento (2 meses) expresa el tiempo en que se deberían administrar estas dosis. No obstante, aquellos enfermos que presenten una concurrencia irregular para recibir el tratamiento, aunque sin configurar un abandono, deben recibir el número de dosis previstas en el esquema, a expensas de una prolongación de la duración del mismo.

Esta fase se hará con cuatro fármacos: **ISONIACIDA (H), RIFAMPICINA (R), PIRAZINAMIDA (Z) y ETAMBUTOL (E)**.

A partir de la entrada en vigencia de las presentes Normas (diciembre de 2011) se introducen fármacos en dosis fijas combinadas (DFC). La medicación que se utilizará consiste en una formulación que contiene en un mismo comprimido recubierto: **RIFAMPICINA: 150 mg, ISONIACIDA: 75 mg, PIRAZINAMIDA: 400 mg y ETAMBUTOL: 275 mg.**

La dosis que recibirá cada paciente en una sola toma diaria antes del desayuno, se calculará en base a intervalos de peso corporal de acuerdo al esquema que se presenta en la [tabla 4.2.1](#)

Se deberá hacer un seguimiento al menos mensual de la evolución del peso corporal del paciente a efectos de adecuar, si fuere necesario, el número de comprimidos a administrar.

Si el estudio directo resultare positivo al final del segundo mes, se continuará con la administración diaria hasta completar un tercer mes de la fase inicial. Al fin de dicho mes se realizará un nuevo estudio bacteriológico, directo y cultivo. Si el directo resulta negativo se pasa a la segunda fase del tratamiento. En caso de que resulte positivo, la medicación se mantendrá en forma diaria por un cuarto mes, luego del cual se solicitará un nuevo estudio bacteriológico (directo y cultivo). Si el directo resulta negativo se pasará a la segunda fase del tratamiento. En caso de que resulte positivo, se configura un fracaso de tratamiento (ver fracaso de tratamiento, 4.1.2.1)

* Para comprender la descripción abreviada de los esquemas de tratamiento vea la [tabla 4.1](#)

SEGUNDA FASE INTERMITENTE 2 VECES POR SEMANA DE 4 MESES DE DURACIÓN (4H₂R₂)

En esta fase se propone la administración de 36 dosis. Las drogas se administrarán con 72 o 96 horas de intervalo, por ejemplo lunes y jueves, martes y viernes o miércoles y sábado. La duración del tratamiento (4 meses) expresa el tiempo en que se deberían administrar estas dosis. No obstante, aquellos enfermos que presenten una concurrencia irregular para recibir el tratamiento, aunque sin configurar un abandono, deben recibir el número de dosis previstas en el esquema a expensas de una prolongación de la duración del mismo.

Sin embargo, hay situaciones en las cuales la duración de la fase de continuación debe prolongarse y será de siete meses (60 dosis):

1 – pacientes con lesiones pulmonares cavitarias extensas con bacilos sensibles a las drogas antituberculosas cuyo CULTIVO, obtenido de muestras al final de la primera fase de tratamiento, permanezca positivo.

2 – pacientes en los que, por cualquier razón, no se incluyó pirazinamida en la primera fase del tratamiento.

Esta etapa se efectuará siempre con dos fármacos. **Isoniacida (H)** y **Rifampicina (R)**.

- **Isoniacida (H):** 15 mg/k/día en una sola toma antes del desayuno. **No pasar la dosis total de 900 mg**

- **Rifampicina (R):** 600 mg en pacientes adultos de cualquier peso, en una sola toma 1 hora antes del desayuno.

ESTA MEDICACIÓN SE ADMINISTRA TAMBIÉN EN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN DFC

LOS FÁRMACOS DEBEN ADMINISTRARSE EN UNA SOLA TOMA, EN AYUNAS

4.1.1.2 - TRATAMIENTO DIARIO (2HRZE/4HR) ¡Esquema de excepción! Debe recurrirse a él **SÓLO** cuando **NO** se asegure la supervisión estricta del tratamiento en las dos fases

PRIMERA FASE DIARIA DE TRATAMIENTO INTENSIVO DE DOS MESES DE DURACIÓN (2HRZE) igual al esquema ya expuesto. [Tabla 4.3](#)

EN ESTE ESQUEMA ESTA FASE DEBE HACERSE CON EL ENFERMO INTERNADO O CON RÉGIMEN ESTRICTAMENTE SUPERVISADO

SEGUNDA FASE DIARIA DE 4 MESES DE DURACIÓN (4HR)

En esta fase se pauta la administración de 105 dosis. Se hará con dos fármacos: **ISONIACIDA** y **RIFAMPICINA**, de la siguiente forma:

- **Isoniacida (H):** 5 mg/k/día (dosis máxima 300 mg) en una sola toma antes del desayuno.

- **Rifampicina (R):** 600 mg/día en pacientes con más de 50 k de peso y 450 mg/día en pacientes con \leq 50 k de peso en una sola toma 1 hora antes del desayuno.

ESTA MEDICACIÓN SE ADMINISTRA TAMBIÉN EN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS EN DFC

LAS DROGAS DEBEN ADMINISTRARSE EN UNA SOLA TOMA DIARIA

4.1.1.3 - Conducta para pacientes que abandonan el tratamiento - La falta de toma de medicación por 4 semanas o más sin que medie una decisión médica justificada, (por ejemplo, toxicidad por la medicación), se considera abandono del tratamiento. Sin embargo, la repercusión de este hecho sobre la curación del paciente depende de varios factores:

- a. abandono en la primera fase o en la fase de continuación
- b. estado bacteriológico al abandonar el tratamiento y especialmente en el momento de retomar el mismo y
- c. duración de la interrupción

La evaluación de estos factores en cada paciente en particular, conducirán al médico a adoptar una decisión sobre el futuro encare terapéutico.

1. Interrupción en la fase inicial - Si la interrupción ocurrió en la fase inicial por menos de dos semanas, el tratamiento puede continuarse de acuerdo al esquema aplicado.

Si la interrupción ocurrió en la fase inicial durante dos o más semanas, se debe aplicar el esquema primario desde el comienzo.

2. Interrupción en la fase de continuación - Si la interrupción ocurrió en la fase de continuación:

- Se completará el tratamiento primario pendiente a aquellos pacientes que

- 1) Recibieron 80% o más de las dosis pautadas
- 2) La interrupción del tratamiento fue menor a 3 meses
- 3) El estudio bacteriológico es negativo cuando retoma contacto con el programa

- Se reiniciará la segunda fase del tratamiento primario desde el inicio en dos situaciones

Situación A

- 1) Recibieron 80% o más de las dosis pautadas

- 2) La interrupción del tratamiento fue 3 meses o más
- 3) El estudio bacteriológico es **negativo** cuando retoma contacto con el programa

Situación B

- 1) Recibieron menos del 80% de las dosis pautadas
 - 2) La interrupción del tratamiento fue menor a 3 meses
 - 3) El estudio bacteriológico es **negativo** cuando retoma contacto con el programa
- 3. Se reiniciará el tratamiento primario desde la primera fase a aquellos pacientes que**
- 1) Recibieron menos del 80% de las dosis pautadas
 - 2) La interrupción del tratamiento fue 3 meses o más
 - 3) El estudio bacteriológico es **negativo** cuando retoma contacto con el programa

En la [tabla 4.4](#) se esquematizan las conductas a seguir en este tipo de pacientes.

4.1.2 – TUBERCULOSIS PULMONAR – RE-TRATAMIENTO – ADULTOS - INDICACIONES

Se define como re-tratamiento la administración de un régimen terapéutico a un enfermo que ha sido **tratado previamente** con fármacos anti-tuberculosos por más de 30 días.

Estos pacientes deben ser remitidos a consulta en un servicio especializado (Centros Periféricos [CP] de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes [CHLA-EP]) que funcionan en los hospitales o centros de salud de todas las capitales departamentales y en otras ciudades y en Montevideo (Hospitales de Clínicas, Saint Bois, Maciel, Pasteur, Pereira Rossell y Centro Coordinado del Cerro). Si el médico tratante, en acuerdo con el médico supervisor de la CHLA-EP lo creyeren conveniente, el re-tratamiento deberá realizarse en régimen de internación hospitalaria al menos durante parte del mismo.

Está indicado en los siguientes casos:

4.1.2.1 - Fracaso de Tratamiento

- a. Pacientes que habiéndose negativizado en el curso de tratamiento, vuelven a hacerse positivos, durante el transcurso del mismo, en el estudio directo de la expectoración. Esto configura un fracaso de tratamiento siempre y cuando el cultivo respectivo resultare positivo.
- b. Persisten con estudio directo de la expectoración positivo al cuarto mes. Si el cultivo de un directo negativo resultare positivo, esta situación configura igualmente un fracaso.

4.1.2.2 - Recaídas

Pacientes que luego de haber terminado el tratamiento y curado de su tuberculosis, presenten estudios bacteriológicos positivos

4.1.2.3 - Recuperación de abandonos con bacteriología positiva cuando retoman contacto con el programa

Se iniciará el **esquema de re-tratamiento** a aquellos pacientes que al retomar contacto con el programa luego de abandonar el tratamiento, **el estudio bacteriológico fuere positivo**, cualquiera sea el número de las dosis recibidas en la fase de continuación y la duración de la interrupción.

En estas situaciones: recaída, fracaso de tratamiento y recuperación de pacientes que abandonaron (y tienen estudio bacteriológico positivo cuando retoman contacto con el programa) se procederá de la siguiente forma:

- Se pedirá estudio de sensibilidad a las drogas antituberculosas a partir del cultivo del material que definió la situación
- Si el paciente está en tratamiento se suspenderá la quimioterapia antituberculosa en curso
- Se comenzará el esquema aconsejado de acuerdo al tratamiento previo
- Cuando se disponga del estudio de sensibilidad solicitado se realizarán los ajustes del esquema en curso, de acuerdo a los resultados obtenidos en dicho estudio, como se detalla más adelante [tabla 4.5](#)
- En todos los casos el re-tratamiento será estrictamente supervisado. Si esto no es posible, el paciente deberá **INTERNARSE**.

Actualmente el **Laboratorio Bacteriológico Central de la CHLA-EP** dispone de métodos que acortan significativamente los plazos de los estudios de sensibilidad especialmente para INH y RIF

4.1.2.4 - ESQUEMA ACONSEJADO PARA COMENZAR EL RETRATAMIENTO ANTES DE DISPONERSE DEL RESULTADO DEL ESTUDIO DE SENSIBILIDAD

Depende del esquema terapéutico usado en el tratamiento primario. El presente esquema tiene en consideración las posibilidades más frecuentes en nuestro medio, de acuerdo a los esquemas primarios más usados en el país.

En los casos que hayan sido tratados con esquemas primarios diferentes a los cuales se hayan agregado o suprimido drogas, se aconseja la consulta a un centro especializado de la CHLA-EP sobre el esquema terapéutico a utilizar para comenzar el re-tratamiento.

Además, el esquema de tratamiento a aplicar dependerá de la categoría de re-tratamiento por la cual re-ingresa el paciente, es decir, si se trata de recaída, abandono recuperado o fracaso de tratamiento

ESQUEMA TRIFÁSICO PARA RE-TRATAMIENTO DE RECAÍDAS Y ABANDONOS RECUPERADOS DEL TRATAMIENTO PRIMARIO 2(ERHZ)S/1(ERHZ)/5E3(R3H3)

Se iniciará el tratamiento con 4 fármacos en DFC según lo indicado en 4.1.1.1 y se agregará estreptomina (S) a la dosis de 15 mg/k. En menores de 50 años la dosis máxima de S es de 1 g/día. En personas de 50 o más años la dosis es de 750 mg/día por vía intra-muscular.

NO se incluirá S en el esquema propuesto en el presente párrafo a pacientes tratados con el esquema H-PAS-S, utilizado en nuestro país hasta el año 1980.

En los fracasos de tratamiento se aconseja la consulta a un centro especializado de la CHLA-EP sobre el esquema terapéutico a utilizar para confeccionar el esquema de re-tratamiento.

4.1.2.5 - CAMBIOS ACONSEJADOS LUEGO DE CONOCIDO EL ESTUDIO DE SENSIBILIDAD [tabla 4.5](#)

- **Bacilos sensibles a todas las drogas** – Si el germen persiste sensible a todas las drogas, como se observa en más del 90% de los casos, se pasará al esquema primario. En general, a esta altura del tratamiento corresponde pasar a la fase de continuación del tratamiento primario, es decir 4 meses de duración con H y R dos veces por semana, estrictamente supervisado (4H₂R₂)
- **Bacilos resistentes sólo a INH** – Si se observa resistencia **SÓLO** a H, se aplicará el siguiente esquema que contiene una droga de segunda línea de la clase de las fluoroquinolonas (Fq): **2RE-Lfx¹ Z/7RE-Lfx** La Fq a utilizar es levofloxacina (Lfx): 750 mg para personas con < 50 K y 1000 mg para personas con ≥50 o más kilos de peso corporal.
- **Bacilos resistentes sólo a SM** - Si se observa resistencia **SÓLO** a SM, se aplicará totalmente el esquema primario (**2RHZE/4H₂R₂**)
- **Bacilos resistentes a INH y SM** - En los casos que se presente resistencia a SM e INH SUMADAS (segunda posibilidad en frecuencia) se aplicará el esquema **2REZ-Lfx/7RE-Lfx**
- **Bacilos resistentes sólo a RIF** - Si se observa resistencia **SÓLO** a RIF, se aplicará el esquema **2HE-LfxZ/16HE-Lfx**
- **Bacilos resistentes sólo a PZ** - Si se observa resistencia a PZ (hallazgo excepcional) se aplicará el esquema **2HRE/7H₂R₂**. El hallazgo de resistencia aislada a PZ debe hacer pensar en la posibilidad de que el agente responsable de la enfermedad sea *Mycobacterium bovis* y no *M. Tuberculosis*. Si no puede utilizarse PZ en la primera fase, la segunda fase debe prolongarse a 7 meses
- **Bacilos resistentes a INH y RIF (Tuberculosis Multidrogo-resistente – TB-MDR)** - La aparición simultánea de resistencia a INH y RIF, también denominada multi-drogo-resistencia (MDR), es una situación muy poco frecuente en nuestro medio, al menos hasta la actualidad. Los esquemas a aplicar en estos casos difieren significativamente de los tratamientos de “primera línea” en términos de eficacia, toxicidad y costo. La eficacia de curación generalmente no supera el 65%, el perfil de toxicidad y el costo del tratamiento son notoriamente mayores. La duración de estos esquemas no

¹ Lfx = levofloxacina

debe ser inferior a 24 meses. Luego que se logra la negativización de los esputos al cultivo, el tratamiento se continuará por lo menos durante 16-18 meses.

Para el tratamiento de la TB-MDR se propone un **esquema estandarizado** que se ajustará una vez obtenido el resultado del estudio de susceptibilidad a los fármacos antituberculosos. La duración de las etapas dependerá de la evolución bacteriológica, tomando siempre como base los resultados del cultivo. **6-8Km-Lfx-Eth-Cs/16-18Lfx-Eth-Cs.**

En caso de comprobarse otros patrones de resistencia se deberá individualizar el tratamiento y recurrir a otras drogas de primera y segunda línea según los resultados de los estudios de susceptibilidad.

4.1.3 - TUBERCULOSIS PULMONAR TRATAMIENTO PRIMARIO – NIÑOS (pacientes tuberculosos menores de 15 años)

INDICACIONES: adenopatía hiliar con PPD positivo, forma ganglio-pulmonar, perforación ganglio-brónquica, tisis primaria, pleuresía, formas diseminadas y extrapulmonares y formas tipo “tuberculosis del adulto”

PRIMERA FASE DE TRATAMIENTO DIARIO INTENSIVO DE 2 MESES DE DURACIÓN. 2HRZ a las dosis de: INH (10 mg/k/día), RF (10 mg/k/día), PZ (20-30 mg/k/día). En menores de 15 años no se utilizarán fármacos a dosis fijas combinadas ni ethambutol.

SEGUNDA FASE DE TRATAMIENTO INTERMITENTE (2 veces por semana) DE 4 MESES DE DURACIÓN (4H₂R₂)

Se realizará con 2 drogas: **ISONIACIDA** y **RIFAMPICINA**

- **ISONIACIDA:** 10 mg/k peso en una sola toma **antes** del desayuno. (dosis máxima 300 mg/día)
- **RIFAMPICINA:** 10 mg/k peso en una sola toma, de preferencia 1 hora antes del desayuno (dosis máxima 300 mg/día).

4.1.4 - TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Para el tratamiento de las formas extra-pulmonares de tuberculosis rigen los mismos principios que para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. La evidencia disponible a partir de estudios clínicos controlados y aleatorizados, sugieren que los tratamientos de 6 a 9 meses de duración que contienen R son igualmente efectivos. Por lo tanto, el esquema a aplicarse en pacientes con estas formas de tuberculosis es el mismo que para la tuberculosis pulmonar.

- No obstante, en algunas localizaciones de la enfermedad es necesario hacer algunas precisiones en cuanto a la duración del tratamiento y a la conveniencia o no de la administración adicional de corticoides sistémicos.
- En las tuberculosis extra-pulmonares es recomendable la consulta a un médico de la CHLA-EP en los Centros Periféricos que funcionan en Montevideo y en los Hospitales o Centros de Salud de las capitales departamentales.
- Consultar un servicio especializado sobre la oportunidad de un tratamiento quirúrgico u ortopédico.

- En caso de aplicarse una terapéutica quirúrgica, la segunda fase del tratamiento deberá prolongarse hasta 12 meses después de la intervención.

4.1.4.1 - Meningitis tuberculosa – Esta localización de la tuberculosis es, junto con la localización osteo-articular, la excepción respecto a la duración del esquema en relación a las otras formas (pulmonares y extra-pulmonares). Se trata de una localización grave en la cual es fundamental el diagnóstico precoz y se hace imprescindible la internación del paciente. Conlleva una alta tasa de morbilidad y mortalidad a pesar de la institución de un tratamiento adecuado. Si bien no hay evidencias concluyentes sobre la duración del tratamiento, se propone el siguiente esquema diario de 9 meses de duración: **2HRZE/7HR**.

PRIMERA FASE INTENSIVA DIARIA DE 2 MESES DE DURACIÓN 2(HRZE) Se aplica el mismo esquema descrito en el apartado 4.1.1.1

Durante esa fase se aconseja la utilización de corticosteroides a fin de disminuir la mortalidad y la producción de paquimeningitis, o progresión de la misma si ya existiera. En base a la limitada evidencia disponible, se recomienda la administración de dexametasona en todos los pacientes con meningitis tuberculosa, en especial en aquellos que se presentan con algún grado de compromiso del nivel de conciencia. Para adultos y niños con peso ≥ 25 k se comienza con dexametasona 12 mg/día durante las 3 primeras semanas y dosis decrecientes (8, 4 y 2 mg/día) en las 3 semanas siguientes, respectivamente. En niños cuyo peso es < 25 k se recomienda la dosis de 8 mg/día durante las 3 primeras semanas y dosis decrecientes en las 3 semanas siguientes.

LAS DROGAS USADAS DEBEN ADMINISTRARSE EN UNA SOLA TOMA ANTES DEL DESAYUNO

SEGUNDA FASE DIARIA DE 7 MESES DE DURACIÓN 7(HR)

Se hará con dos drogas: **ISONIACIDA** y **RIFAMPICINA**

- **Isoniacida (H):** 5 mg/k/día en una sola toma antes del desayuno. En niños la dosis será de 10 mg/k/día (no más de 300 mg).
- **Rifampicina (R):** 600 mg día en pacientes con más de 50 k de peso, 450 mg diarios en pacientes de ≤ 50 k de peso, en una sola toma antes del desayuno. En niños la dosis será de 10 mg/k/día.

En adultos se utilizarán los fármacos en DFC

4.1.4.2 - Tuberculosis osteo-articular – Si bien no hay evidencias concluyentes, algunos expertos preconizan un esquema de tratamiento de 9 meses de duración (**2HRZE/7HR**) igual al recomendado para la meningitis tuberculosa.

En el resto de las tuberculosis extra-pulmonares se aplicará en el adulto el mismo esquema de tratamiento propuesto para la tuberculosis pulmonar: **2HRZE/4H₂R₂** y en niños el esquema **2HRZ/4R₂H₂**. No obstante algunas localizaciones requieren ciertas puntualizaciones

4.1.4.3 - Tuberculosis Pleural - El mismo esquema que la tuberculosis pulmonar **2(HRZE)/4(H₂R₂)**. Debe intentarse un drenaje completo del líquido pleural en el momento de realizar los procedimientos diagnósticos correspondientes.

De acuerdo con los estudios adecuadamente diseñados disponibles actualmente, la administración adicional de corticoides a pacientes con tuberculosis pleural no influye en el desarrollo de engrosamiento pleural residual (paquipleuritis).

4.1.4.4 - Tuberculosis Ganglionar – El mismo esquema que la tuberculosis pulmonar **2(HRZE)/4(H₂R₂)**. En ocasiones los ganglios tuberculosos pueden agrandarse durante o incluso luego del final del tratamiento específico, por lo general sin evidencias de reactivación bacteriológica. Si los ganglios presentan fluctuación y existe alta posibilidad de una apertura espontánea, se aconseja, en lo posible, la punción evacuadora y en menor medida la escisión.

4.1.4.5 - Tuberculosis pericárdica – Está indicado el mismo esquema que en la tuberculosis pulmonar (**2HRZE/4(H₂R₂)**). La co-administración de corticoides ha mostrado que contribuye a la disminución de la mortalidad, a acelerar la mejor evolución clínica y disminuir la necesidad de practicar pericardiocentesis. Por lo tanto, en el adulto se debe administrar prednisona 60 mg/día durante las primeras 4 semanas, 30 mg/día las siguientes 4, 15 mg/día durante 2 semanas más y 5 mg/día la última semana. En niños se inicia con prednisona a razón de 1 mg/kg/día y dosis decrecientes en un esquema similar al descrito para el adulto.

4.1.5 - TUBERCULOSIS PULMONAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

En pacientes tuberculosos con infección por VIH, en la primera fase se aplicará el mismo esquema de tratamiento que en los tuberculosos sin infección VIH. En la segunda fase se recomienda realizar el tratamiento **tres veces por semana** y la duración de la misma se extenderá a 7 meses, independientemente del recuento de CD4+.

Existen algunas particularidades en este grupo que interesa destacar, especialmente un alto índice de letalidad en relación a los tuberculosos sin infección por VIH, mayor incidencia de eventos adversos a las drogas y trastorno en la absorción de las mismas, interacciones medicamentosas, fundamentalmente de la rifampicina con los fármacos antirretrovirales inhibidores de la proteasa (PIs) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNTRI)

Si el paciente no está recibiendo alguno/s de estos fármacos se aplicará el siguiente esquema bifásico: **2HRZE/7H₃R₃**

- Primera fase diaria **2HRZE**
- Segunda fase intermitente 3 veces por semana pero de 7 meses de duración **7H₃R₃**

4.1.6 - ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA EN SITUACIONES ESPECIALES

4.1.6.1 NORMAS PARA LA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL Y EN TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS

El adelanto ocurrido en las últimas décadas en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica (IRC), ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia de los pacientes con enfermedad renal terminal. De todas formas, el compromiso de los mecanismos defensivos que provoca esta enfermedad, genera un estado de inmunodepresión que los transforma en un grupo con riesgo aumentado de padecer tuberculosis.

Algunas drogas antituberculosas son eliminadas por el riñón, por lo cual, en esta situación, estos fármacos pueden alcanzar concentraciones séricas elevadas y provocar toxicidad. Cuando estos pacientes son sometidos a tratamiento con hemodiálisis (THD), se puede producir una remoción de las drogas antituberculosas si se las administra antes de dicho procedimiento.

Si bien se ha preconizado la disminución de la dosis de algunas drogas antituberculosas en el curso de la insuficiencia renal, esta no parece ser una medida adecuada, ya que disminuyen los picos de concentración alcanzados a nivel plasmático. Esta medida puede conducir a una reducción del efecto terapéutico buscado.

Isoniacida y rifampicina son metabolizadas a nivel hepático, de modo que pueden prescribirse a las dosis habituales.

Si bien pirazinamida se metaboliza en el hígado, algunos de sus metabolitos (ácido pirazinoico y ácido 5-hidroxi-pirazinoico), que se eliminan por vía renal, pueden acumularse en caso de un fallo en la función de este órgano.

En cambio un alto porcentaje de etambutol se metaboliza y elimina por el riñón de modo que su concentración puede alcanzar niveles tóxicos en presencia de insuficiencia renal. También los aminoglucósidos estreptomina, kanamicina y amikacina y capreomicina son excretados por vía renal.

Para aquellos pacientes con una depuración de creatinina superior a 30 ml/min, no se proponen modificaciones en el uso de las drogas antituberculosas a las dosis habituales, aunque en situaciones especiales, que no pueden ser previstas en esta normativa, se puede plantear la medición de las concentraciones séricas a efectos de ajustar las dosis.

Los fármacos que pueden ser removidos por THD son: isoniacida, etambutol, estreptomina y pirazinamida. La rifampicina por su peso molecular elevado, amplia distribución en los tejidos y rápido metabolismo hepático, no es removida por hemodiálisis.

Otras drogas que se utilizan en nuestro país, aunque sólo en los re-tratamientos, son etionamida y fluoroquinolonas, principalmente levofloxacina y eventualmente moxifloxacina. La etionamida no se metaboliza en el riñón y no es removida por THD, por lo cual no es necesario realizar modificaciones de dosis ni de intervalos de administración. Las fluoroquinolonas tienen cierto grado de metabolización renal y está indicado un cambio del intervalo entre dosis.

En general, puede establecerse que en pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 ml/min y en aquellos sometidos a THD, la administración de todas las drogas antituberculosas debe hacerse inmediatamente después de este procedi-miento, tres veces por semana.

Aún no existen evidencias respecto al tratamiento en pacientes sometidos a diálisis peritoneal, de modo que en ellos la pauta anterior no puede extrapolarse totalmente.

En la [tabla 4.6](#) se exponen las dosis e intervalos recomendados para las drogas antituberculosas utilizadas en nuestro país.

4.1.6.2 - NORMAS PARA LA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA EN PACIENTES CON ALTERACIONES HEPÁTICAS

Las principales drogas que integran el esquema primario de tratamiento antituberculoso (INH, RIF, PZA) son potencialmente hepatotóxicas individualmente, y con mayor frecuencia cuando se combinan entre ellas. Pirazinamida es el fármaco que produce mayor daño hepático en intensidad aunque no en frecuencia.

El esquema primario puede aplicarse totalmente a pacientes con antecedentes de afecciones hepáticas, siempre y cuando al inicio del tratamiento no presenten evidencia clínica y/o paraclínica de enfermedad hepática crónica.

Además, debe recordarse que la propia tuberculosis puede afectar el hígado y su tratamiento mejora e incluso revierte las alteraciones hepáticas producidas.

En hasta 20% de los casos, se comprueba una elevación de las transaminasas (aminotransferasas) que no cursan con síntomas; por lo general retroceden espontáneamente y no es necesario interrumpir el tratamiento. Por el contrario, pueden ocurrir alteraciones funcionales con traducción clínica y/o humoral, lo cual obliga a la interrupción del tratamiento.

- Pacientes con Hepatopatía Crónica - En pacientes con enfermedad hepática crónica es conveniente aplicar esquemas que no contengan pirazinamida. Ante esta situación, las opciones recomendadas por su orden son:

- 1- isoniacida más rifampicina con el agregado de etambutol o estreptomina en la fase inicial (2HRE ó 2HRS) seguida de una fase de continuación de 7 meses con INH y RIF (7H₂R₂).
- 2- La otra alternativa es isoniacida, etambutol y estreptomina en la fase inicial y una fase de continuación de 10 meses con isoniacida y ethambutol. (2HESLfx/16HELfx).

- Pacientes con Hepatopatía Aguda – Ocasionalmente se presentan situaciones en las cuales no puede administrarse ninguno de los fármacos primarios, por ejemplo si el paciente, además de presentar una tuberculosis cursa una hepatitis aguda no relacionada con esta enfermedad ni con el tratamiento antituberculoso.

Si el cuadro clínico lo permite, se puede diferir el inicio del tratamiento antituberculoso hasta que la hepatitis mejore. Si ello no es posible, se iniciará el tratamiento con ethambutol, estreptomina y levofloxacina durante 2 meses (2ESLfx), mientras la hepatitis sigue su evolución. Si la misma ha sido favorable, se deberá considerar la posibilidad de introducir rifampicina y/o isoniacida hasta la finalización del tratamiento o, por el contrario, continuar con ethambutol y levofloxacina, durante no menos de 12-16 meses luego de producida la negativización de los esputos en el cultivo.

- Hepatotoxicidad aparecida en el curso del tratamiento - Si la elevación de las transaminasas no supera en 5 veces el nivel superior normal y no se detectan manifestaciones clínicas, el tratamiento no debe modificarse. Si la elevación de las estas enzimas hepáticas supera el nivel señalado, o supera en 3 veces el nivel superior normal y se acompaña de manifestaciones clínicas, el tratamiento debe suspenderse de inmediato y se procederá a una evaluación completa del paciente.

Cuando el estudio funcional hepático muestra una elevación a expensas de bilirrubina y fosfatasa alcalina, luego de descartar un proceso obstructivo de las vías biliares, la sospecha sobre la producción de dicha alteración recae sobre rifampicina.

Se solicitarán estudios serológicos para hepatitis virales A, B y C y se obtendrá una cuidadosa relación de exposición a sustancias potencialmente hepatotóxicas además de las drogas antituberculosas.

El reinicio del tratamiento se hará luego que los niveles de transaminasas alcancen un valor de no más de dos veces el límite superior normal. La droga que se introduce en primer lugar es rifampicina. Si no se producen alteraciones en el funcional hepático luego de una semana, se agrega isoniazida. La pirazinamida puede reintroducirse una semana después de iniciada isoniazida, siempre y cuando no se produzcan alteraciones del funcional hepático durante el lapso correspondiente.

En situaciones complejas es recomendable la consulta a un médico de la CHLA-EP en los Centros Periféricos que funcionan en Montevideo y en los Hospitales o Centros de Salud de las capitales departamentales.

4.1.6.3 - NORMAS PARA LA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSA EN PACIENTES EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha demostrado que las drogas antituberculosas que integran el esquema primario tengan efectos perjudiciales sobre el feto. Sólo está contraindicada la administración de estreptomina, que habitualmente no es droga de primera línea en nuestro país, por la ototoxicidad potencial sobre el feto. Lo mismo se aplica a la administración del tratamiento antituberculoso durante la lactancia.

4.2 - NORMAS DE HOSPITALIZACIÓN Y TRASLADOS

4.2.1 - Hospitalización y Aislamiento – El paciente tuberculoso será tratado en su propio departamento por el Centro Periférico de CHLA-EP. Quien proporcionará el control técnico especializado y la medicación necesaria para ello.

- De ser imprescindible la internación del paciente, ésta puede realizarse en cualquier servicio de medicina general, donde será atendido desde el punto de vista tisiológico, por el médico especializado de la CHLAEP. En este caso es necesario seguir las normas para minimizar la transmisión de la infección tuberculosa en el establecimiento sanitario. Los tratamientos coadyuvantes serán de responsabilidad del Servicio donde permaneciere internado.
- En caso de internación hospitalaria. Sólo los pacientes con TB pulmonar y/o bronquial, confirmados por examen directo de los esputos, requieren de aislamiento. Esta condición se mantendrá por lo menos durante los primeros quince días de iniciado el tratamiento expectoración supervisado, siempre y cuando se acompañe de una evolución clínica favorable
- En caso de que se sospeche o comprueba la existencia de resistencia a las drogas antituberculosas, el paciente permanecerá aislado hasta tanto se constate la negativización de los estudios directos de expectoración.

4.2.2 - Hospitalización – Indicaciones - Un paciente diagnosticado como caso tuberculoso podrá internarse en los siguientes casos:

4.2.2.1 - Grave síndrome de impregnación y sólo por el tiempo imprescindible de su recuperación primaria, pasando luego a atención ambulatoria.

4.2.2.2. - Paciente con asociaciones morbosas para el diagnóstico y tratamiento de éstas, lo que puede incluir su posterior traslado a un establecimiento de salud de mayor complejidad

4.2.2.3 - Paciente cuya vivienda se encuentra alejada del Centro donde se presta su asistencia. Esta internación se realizará por el mínimo tiempo indispensable para que los funcionarios del Centro Periférico organicen en forma confiable su tratamiento ambulatorio supervisado.

4.2.2.4 - Paciente que al no poder garantizar una supervisión estricta del tratamiento, se lo mantendrá internado por la totalidad de la fase intensiva del esquema del mismo (2-3 meses) pasando luego a control ambulatorio con esquema de tratamiento auto-administrado. Se debe de tratar, por todos los medios, que esta situación constituya una excepción.

4.2.2.5 - Paciente para re-tratamiento.

4.2.3 – Traslados - El paciente tuberculoso podrá ser trasladado al hospital especializado en la capital (Hospital Colonia G. Saint Bois) u otros servicios de mayor complejidad, sólo en los siguientes casos:

- Pacientes procedentes del Departamento de Montevideo.
- Pacientes portadores de una tuberculosis con asociaciones morbosas que se considera no pueden ser tratadas en los servicios de menor complejidad. Ejemplo: diabetes, micosis, sarcoidosis, algunas neumoconiosis, insuficiencia renal, cirrosis.
- Paciente portador de una tuberculosis extra-pulmonar, sobre todo ósea o génito-urinaria en los que eventualmente se plantee un procedimiento quirúrgico.

4.3 - NORMAS DE RETORNO A LA ACTIVIDAD

Los pacientes tuberculosos en tratamiento deben volver a la actividad laboral cuando:

- a. Haya desaparecido o disminuido francamente la sintomatología de la enfermedad y el estado general sea satisfactorio.
- b. Lleve por lo menos 4 semanas de tratamiento.
- c. No existan factores socio-económicos e intelectuales que lo contraindiquen

4.4 NORMAS DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN RELACIÓN CON LA CIRUGÍA

En caso que se plantee la terapéutica quirúrgica en la tuberculosis pulmonar, el paciente debe ser enviado a un servicio de cirugía de tórax de reconocida experiencia en tuberculosis.

En caso de cirugía por tuberculosis, el equipo debe estar integrado por neumotisiólogos de reconocida experiencia (Servicio de Cirugía de Tórax-Facultad de Medicina – Hospital Maciel).

Cuando se trate de enfermos operados, no diagnosticados como tuberculosos y en los cuales se encuentra una lesión sospechosa de tuberculosis, es fundamental

recoger el material sin fijarlo para estudio bacteriológico (ver Capítulo 3), además del anatomo-patológico de rutina.

En estos casos debe iniciarse de inmediato un tratamiento antituberculoso de acuerdo a las presentes Normas según la situación.

Si se trata de enfermos con indicación quirúrgica, por lesiones pleurales o pulmonares que pueden ser tuberculosas, la intervención debe ser precedida por tratamiento antituberculoso de acuerdo a las presentes Normas, según la situación, por un plazo no inferior a dos semanas. En ese caso debe hacerse estudio de sensibilidad bacteriana en el material obtenido.