

Coinfección TB/VIH

Guía Clínica Regional

Actualización 2017



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

Coinfección TB/VIH

Guía Clínica Regional

Actualización 2017

Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017
ISBN: 978-92-75-31985-7

© Organización Panamericana de la Salud 2017

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) están disponibles en su sitio web en (www.paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Programa de Publicaciones a través de su sitio web (www.paho.org/permissions).

Forma de cita propuesta. Organización Panamericana de la Salud. *Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017*. Washington, D.C.: OPS; 2017.

Catalogación en la Fuente: Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Tabla de contenidos

Reconocimiento	7
Abreviaturas y acrónimos	8
Glosario	10
Introducción	12
Capítulo 1. TB y VIH: conceptos básicos	14
1.1 Tuberculosis	14
1.1.1 Epidemiología	14
1.1.2 Etiología y transmisión	14
1.1.3 Patogénesis e inmunología	15
1.2 Infección por VIH y sida	16
1.2.1 Epidemiología	16
1.2.2 Etiología y transmisión	16
1.2.3 Patogénesis e inmunología	17
1.3 Coinfección TB/VIH	18
Capítulo 2. Diagnóstico de TB en personas con VIH	22
2.1 Tuberculosis pulmonar	23
2.1.1 Manifestaciones clínicas	23
2.1.2 Diagnóstico bacteriológico	24
2.1.3 Rol de la radiografía de tórax en el diagnóstico de la TB pulmonar	28
2.1.4 Diagnóstico diferencial de la TB pulmonar	29
2.2 Tuberculosis extrapulmonar	31
2.2.1 Manifestaciones clínicas y diagnóstico	31
2.2.2 Tuberculosis ganglionar	31
2.2.3 Tuberculosis pleural	33
2.2.4 Tuberculosis meníngea	34
2.2.5 Tuberculosis abdominal	35
2.2.6 Tuberculosis pericárdica	37
2.3 Infección tuberculosa latente	40
Capítulo 3. Diagnóstico de infección por VIH en pacientes con TB	43
3.1 Diagnóstico por laboratorio de la infección por VIH	43
3.2 Recomendaciones para los servicios que ofrecen la prueba de VIH	45

Capítulo 4. Tratamiento de la TB en personas con VIH	49
4.1 Generalidades	49
4.2 Esquema de tratamiento anti-TB estandarizado para personas con VIH	52
4.3 Consideraciones de tratamiento en algunos casos	53
4.4 Seguimiento del tratamiento anti-TB	54
4.4.1 Evaluación de la respuesta al tratamiento	54
4.4.2. Categorías de pacientes con TB según el resultado del tratamiento	55
4.5 Identificación y manejo de los efectos adversos de los medicamentos anti-TB	56
4.5.1 Principales efectos adversos al tratamiento anti-TB	56
4.5.2 Manejo de la hepatitis medicamentosa	59
4.6 Manejo de las reacciones alérgicas	60
4.7 Tratamiento anti-TB en pacientes con comorbilidades adicionales	61
4.7.1 Tratamiento del paciente con enfermedad hepática previa	61
4.7.2 Tratamiento del paciente con insuficiencia renal	61
Capítulo 5: Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con TB	63
5.1 Tratamiento ARV en pacientes con coinfección TB/VIH	63
5.1.1 Generalidades del tratamiento ARV	63
5.1.2 Tratamiento ARV en pacientes con TB	67
5.2 Efectos adversos de los ARV e interacciones con medicamentos anti-TB	68
5.2.1 Efectos adversos de los ARV	68
5.2.2 Interacciones entre ARV y anti-TB	70
5.3 Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica	72
5.4 Atención integral a la persona con coinfección TB/VIH	74
Capítulo 6. Medidas preventivas para TB/VIH	78
6.1 Prevención de la TB en personas con VIH	78
6.1.1 Rol de la vacuna BCG en la prevención de TB en personas con VIH	79
6.1.2 Tratamiento de la infección tuberculosa latente	79
6.2 Prevención de la infección por VIH en el paciente con TB	80
6.2.1 Prevención en las prácticas sexuales	80
6.3 Prevención de infecciones oportunistas	81
6.3.1 Profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol)	81
6.4 Control de infecciones tuberculosas	83
6.4.1 Medidas de control administrativo y gerencial	84
6.4.2 Medidas de control ambiental	85
6.4.3 Medidas de protección respiratoria	86

Capítulo 7. TB-DR en personas con VIH	88
7.1 Contexto	88
7.2 Generalidades del manejo de la coinfección TB-DR/VIH	89
7.3 Diagnóstico de la TB-DR en personas con VIH	90
7.4 Tratamiento de la TB-DR en personas con VIH	91
7.5 Seguimiento y monitoreo del tratamiento de la TB-DR en personas con VIH	94
Capítulo 8. Diagnóstico y tratamiento de coinfección TB/VIH en la niñez	96
8.1 Generalidades de la coinfección TB/VIH en la niñez	97
8.2 Diagnóstico de TB y VIH en la niñez	98
8.2.1 Diagnóstico de TB en niños con VIH	98
8.2.2 Diagnóstico de la infección por VIH en la niñez	100
8.3 Tratamiento de TB y VIH en la niñez	100
8.3.1 Tratamiento de TB en niños con VIH	100
8.3.2 Tratamiento de la infección por VIH en niños con TB	101
8.4 Tratamientos profilácticos en la niñez	102
8.4.1 Profilaxis para TB en niños con VIH	102
8.4.2 Profilaxis con TMP/SMX en niños con coinfección TB/VIH (3, 4)	103
Capítulo 9. Manejo de otras comorbilidades	105
9.1 Infecciones de transmisión sexual	105
9.2 Problemas de la piel	109
9.3 Problemas de la cavidad bucal y gastrointestinales	110
9.4 Otros problemas respiratorios	110
9.5 Problemas neurológicos	111
9.6 Micobacterias no tuberculosas	111
Anexos	114
Anexo 1: Citología por aspiración con aguja fina	114
Anexo 2: Toracocentesis	115
Anexo 3: Punción lumbar	117
Anexo 4: Paracentesis	118

Reconocimiento

Las recomendaciones contenidas en esta guía fueron producto de la revisión, discusión y consolidación por parte de un grupo de expertos en TB/VIH, bajo la coordinación del Dr. Rafael López, Asesor de Prevención y Control de Tuberculosis y el Dr. Giovanni Ravasi, Asesor de Atención y Tratamiento de VIH/ITS de la oficina regional de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con el concurso de la Dra. Mónica Thormann, Coordinadora del Capítulo de TB de la Asociación Panamericana de Infección (API). La OPS agradece a la API el valioso apoyo brindado al facilitar los espacios de discusión y convocar a varios de los revisores.

Las siguientes personas (en orden alfabético) han contribuido en la discusión y revisión de la presente guía:

Dr. Rolando Cedillos – Hospital Nacional Rosales - San Salvador, El Salvador

Dr. Nelson Cevallos - Pontificia Universidad Católica del Ecuador - Quito, Ecuador

Dra. Elsa Palou – Hospital Escuela Universitario – Tegucigalpa, Honduras

Dr. Omar Sued – Fundación Huésped - Buenos Aires, Argentina

Dra. Rosa Terán – Pontificia Universidad Católica del Ecuador - Quito, Ecuador

Todos los colaboradores han llenado la declaratoria de conflicto de intereses, la cual se encuentra disponible en la Unidad CHA/HT de OPS en Washington DC, Estados Unidos de América.

Por parte de la OPS, también contribuyeron las siguientes personas:

Dra. Denise Arakaki (OPS Brasil)

Dra. Bertha Gómez (OPS Colombia)

Dr. Leandro Sereno (OPS Brasil)

Dra. Anna Volz (OPS Washington)

Esta publicación ha sido posible gracias al apoyo de la Oficina de Desarrollo Sostenible Regional, Departamento para América Latina y el Caribe, Agencia de los Estados Unidos de América para el Desarrollo Internacional (USAID) bajo la Subvención No. AID-OAA-IO-16-00.003. Las opiniones expresadas en esta publicación son las de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones de USAID.

Abreviaturas y acrónimos

ADA	adenosín diaminasa
Anfi-TB	antituberculoso
ARV	antirretroviral
BAAR	bacilos ácido-alcohol resistentes
BCG	bacilo de Calmette-Guérin (vacuna contra la TB)
BK	baciloscopia
CAAF	citología por aspiración con aguja fina
CMV	citomegalovirus
DFC	dosis fijas combinadas
DNA	ácido dexosirribonucleico (por sus siglas en inglés)
DHL	deshidrogenasa láctica
DTG	dolutegravir
FL-LAM	prueba de flujo lateral de lipoarabinomanano en orina (por sus siglas en inglés)
IGRA	ensayo basado en la liberación de interferón gamma (por sus siglas en inglés)
INNRT	inhibidor no nucleósido de la retrotranscriptasa
INRT	inhibidor nucleósido de la retrotranscriptasa
INSTI	inhibidor de la integrasa (del inglés integrase stand transfer inhibitor)
INRT	inhibidor nucleótido de la retrotranscriptasa
IP	inhibidor de proteasa
ITBL	infección tuberculosa latente
ITS	infección de transmisión sexual
LAC	Latinoamérica y el Caribe
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</i> complex
NIL	neumonitis intersticial linfoide

PCP	neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
PCR	reacción de polimerasa en cadena (por sus siglas en inglés)
PPD	derivado proteínico purificado (prueba de tuberculina)
PrEP	profilaxis preexposición
PSD	pruebas de sensibilidad a drogas
RNA	ácido ribonucleico (por sus siglas en inglés)
RAL	raltegravir
RTL	recuento total de linfocitos
RxT	radiografía de tórax
Sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SR	sintomático respiratorio
SIRI	síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TBP	tuberculosis pulmonar
TBE	tuberculosis extrapulmonar
TB-DR	tuberculosis resistente a medicamentos anti-TB
TB-MDR	tuberculosis multirresistente
TB-XR	tuberculosis extensamente resistente
TB/VIH	coinfección de tuberculosis e infección por VIH
TDO	tratamiento directamente observado
TMP-SMX	trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)
TPC	terapia preventiva con cotrimoxazol
TPI	terapia preventiva con isoniacida
UDI	usuario de drogas inyectables
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Glosario

Bactericida	Tratamiento que elimina las bacterias.
Bacteriostático	Tratamiento que detiene el crecimiento bacteriano.
Caso nuevo	Paciente que nunca recibió tratamiento anti-TB o solo lo recibió por menos de un mes.
Coinfección TB/VIH	Persona que vive con infección por VIH y padece la enfermedad tuberculosa activa.
Consejería	Proceso a través del cual un proveedor de servicios de salud y un paciente o 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 mediante la reexposición gradual al medicamento.
Enfermedad tuberculosa activa	Persona con los síntomas de la enfermedad por <i>M. tuberculosis</i> (tos, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna), que contagia (en el caso de TB pulmonar y laríngea), que en la enfermedad pulmonar suele tener una radiografía de tórax anormal y resultado bacteriológico positivo. 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 (>3 g/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.

Hemoptisis	Expulsión de sangre fresca procedente del aparato respiratorio a través de la tos.
Hipersensibilidad	Reacción inmunológica a una pequeña cantidad de medicamento o antígeno.
Infección tuberculosa latente	Estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de <i>M. tuberculosis</i> adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa. Para determinar si un individuo padece una infección tuberculosa latente, se debe utilizar la prueba cutánea de tuberculina, también conocida como prueba de Mantoux o las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA).
Micobacterias atípicas	Micobacterias no tuberculosas.
Pérdida en el seguimiento	Paciente con tuberculosis que interrumpió el tratamiento por más de un mes (antes llamado "abandono").
Período de ventana	Tiempo que transcurre desde la infección por VIH hasta que los anticuerpos son detectables y se revelan con una prueba positiva (reactiva).
Período de incubación	Tiempo que transcurre desde la infección por VIH hasta que aparecen los síntomas del sida. Dura de seis a diez años.
Recaída	Persona que, habiendo sido declarado curada de una TB pulmonar o extrapulmonar después de un ciclo completo de medicamentos anti-TB, vuelve a presentar enfermedad tuberculosa activa.
Sintomático respiratorio	Persona con tos de más de 15 días de evolución.
Trasudado	Líquido con bajo contenido de proteínas (<3 g/dL) en un espacio o compartimiento corporal.
Tratamiento empírico	Tratamiento para una enfermedad específica sin confirmación diagnóstica por exámenes de laboratorio.

Introducción

Las Américas continúan siendo la segunda región del mundo con carga más alta de coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana (TB/VIH) con 32 000 casos estimados y una mortalidad de 6 000 defunciones por esta causa para el 2015. El reporte oficial de los países de la Región para ese año fue de 21 800 casos de TB con VIH, lo que representa 12% de coinfección. A pesar de los avances logrados en el control de la tuberculosis y del VIH, aún existen dificultades en el diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos de TB/VIH que se reflejan en la persistencia de la morbilidad y mortalidad por esta causa.

Propósito de la guía

El propósito de esta guía es brindar orientaciones clínicas actualizadas en TB/VIH con énfasis en aspectos de diagnóstico, incluidas nuevas técnicas, así como de tratamiento vigente, sin perder de vista un enfoque de salud pública. Al recopilar y consolidar en una sola guía las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en el tema, se busca elaborar un documento de referencia y consulta frecuente, que unifique y estandarice el manejo de la coinfección TB/VIH de manera integral en establecimientos de salud con base en el principio de "dos enfermedades, un solo paciente". También busca sustentar la actualización de normas y guías nacionales sobre la coinfección y complementar el trabajo coordinado que debe existir entre los programas de prevención y control de TB y VIH a todo nivel en el marco las doce actividades de colaboración TB/VIH recomendadas internacionalmente (cuadro 1).

Destinatarios de la guía

La guía clínica regional está dirigida al personal médico y de enfermería y otros miembros del personal de salud que participan en el diagnóstico y tratamiento y hacen seguimiento de la atención de pacientes con coinfección TB/VIH, tanto en instituciones de salud de primer y segundo niveles de atención de los países de Latinoamérica y el Caribe. De igual manera, está dirigida al personal de salud en formación y a los programas nacionales de prevención y control de TB y VIH y mecanismos de coordinación TB/VIH a todos los niveles, así como a instituciones y organizaciones que están involucradas en la atención de estas enfermedades.

Proceso de desarrollo de la guía

La presente guía se elaboró con base en una versión inicial del 2007 y una primera actualización del 2010. Ambas fueron producto de dos reuniones de expertos en TB/VIH de la Región, en las ciudades de Guatemala y Panamá respectivamente,

siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Para esta segunda actualización, se realizó una reunión de expertos en Quito, Ecuador, en mayo del 2015 en el contexto del XVII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología, donde se determinaron el alcance y las preguntas que la guía debía abordar. Estas cubrían los aspectos de diagnóstico, tratamiento y medidas preventivas para la coinfección TB/VIH, así como su manejo en el caso de resistencia, en niños y otras comorbilidades.

En una etapa posterior, se realizó una búsqueda de todas las recomendaciones más recientes de diagnóstico y tratamiento de TB, VIH y TB/VIH de OPS/OMS que daban respuesta a las preguntas planteadas. Para ello, se identificaron todas las guías informadas por la evidencia elaboradas por la OMS a partir del 2010. Como resultado de ello, esta guía refleja, compila y consolida esas recomendaciones informadas por la evidencia. Todas ellas están incluidas y disponibles en bibliografía de acceso fácil e íntegro a través de internet y debidamente referenciadas a lo largo de este texto. La OMS no tiene una guía específica para el manejo de la coinfección TB/VIH, de allí la importancia y trascendencia de esta guía que recopila las recomendaciones actuales.

Implementación de la guía

Se espera que esta versión actualizada de la guía siga el camino de sus antecesoras y que, una vez publicada, distribuida y difundida por medios electrónicos por parte de la OPS, la API y otros socios, sea adoptada por los programas nacionales de TB y VIH, el personal de salud encargado del diagnóstico y tratamiento en los establecimientos de salud y otros. Las versiones anteriores han tenido buena acogida en los países de la región, dado que responden a una necesidad sentida.

Actualización de la guía

Se espera que la guía se actualice cada tres años, a medida que surgen nuevas evidencias de diagnóstico y tratamiento de TB, VIH y TB/VIH.

Capítulo 1

TB y VIH: conceptos básicos

1.1 Tuberculosis

1.1.1 Epidemiología

La tuberculosis (TB) sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública. Junto con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye una de las principales causas de defunción en el mundo. En el 2014 se estimaron 9,6 millones de casos nuevos y 1,5 millones de muertes por TB, la mayoría en países en vía de desarrollo, predominantemente en Asia y África. Se estimaron, también, 1,2 millones de casos coinfectados con VIH y 390 000 defunciones por TB/VIH (1).

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 el año 2014 hubo 280 000 casos de todas las formas de TB y 17 000 muertes por esta causa (excluyendo VIH), la mayoría de ellas evitables. La notificación de los países para el mismo año fue de 228 000 casos nuevos de todas las formas de TB, de los cuales el 76% fueron confirmados con estudios bacteriológicos. Esto representó el 77% de los casos nuevos estimados, lo que evidenció una brecha de cerca de 65 000 casos no diagnosticados. El 95% de los casos notificados fueron en personas mayores de 15 años de edad, con predominio del sexo masculino (1,7:1). Para el 2014, el 65% de la notificación de casos nuevos se concentró en cuatro países de la Región: Brasil, Haití, México y Perú (1).

1.1.2 Etiología y transmisión

La tuberculosis es una infección bacteriana crónica causada principalmente por el *Mycobacterium tuberculosis* y, en ocasiones, por *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii* y *Mycobacterium bovis*. Se caracteriza por producir una reacción de hipersensibilidad mediada por células y granulomas en los tejidos afectados. El *M. tuberculosis* es un bacilo aerobio estricto que, como todas las micobacterias, se distingue por sus lípidos de superficie que lo hace resistente a la decoloración por el ácido-alcohol de ciertas tinciones, y por lo que se lo conoce también como bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR).

La tuberculosis se transmite a través del aire cuando personas con tuberculosis pulmonar (TBP) o de las vías respiratorias tosen, hablan, cantan, escupen o estornudan. Esto produce núcleos de microgotas con un tamaño menor a cinco 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 (TBE), con excepción de la laríngea, no se considera transmisible (2).

1.1.3 Patogénesis e inmunología

La infección primaria por *M. tuberculosis* comienza cuando una persona inhala núcleos de microgotas (aerosoles) que contienen microorganismos y que, por su tamaño, logran evadir las defensas de los bronquios y penetran hasta los alvéolos. Allí, 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 mayoría de las lesiones pulmonares o de diseminación cicatrizan. No obstante, se transforman en focos de potencial reactivación. La infección primaria produce una respuesta inflamatoria inespecífica que suele ser asintomática. Si se produce esta diseminación, puede resultar en tuberculosis miliar o meníngea potencialmente mortal, sobre todo en lactantes y niños pequeños (2).

Aproximadamente después de dos a diez semanas de la infección primaria, aparece una lesión primaria, a veces demostrable mediante rayos X, y se completa una respuesta de hipersensibilidad mediada por células que puede comprobarse por la prueba cutánea de tuberculina, también conocida como prueba de Mantoux o PPD (derivado proteínico purificado) o por las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA por sus siglas en inglés: Interferon Gamma Release Assay). Desde el punto de vista inmunológico, los linfocitos entran a las áreas de infección y liberan interleucinas, linfocinas y otros factores quimiotácticos que atraen monocitos. Estos se convierten en macrófagos y posteriormente en histiocitos, los cuales -como componentes 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 y en ocasiones dejan una lesión residual visible en la radiografía de tórax. La lesión parenquimatosa de la puerta de entrada o nódulo de Gohn, las adenopatías satélite y la linfangitis que une ambos elementos, constituyen el complejo primario o complejo de Ranke (2).

En cuanto al período de incubación de la tuberculosis, la mayoría de las personas inmunocompetentes (90%) tienen 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, la mitad lo hace por progresión de la infección primaria y el otro 50% por reactivación después de la infección primaria (tuberculosis posprimaria), 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 supera la capacidad de contención del sistema inmunitario. En estos casos, la reacción inmunitaria del paciente resulta en una lesión patológica cuya característica es que está localizada y a menudo presenta destrucción extensa de tejidos y cavitación. El riesgo de enfermedad es máximo en los niños menores de cinco años, disminuye hacia el final de la infancia y vuelve a aumentar en los adultos jóvenes, ancianos y personas inmunosuprimidas (con sida, colagenopatías, entre otros) o con enfermedades debilitantes (alcoholismo, insuficiencia renal crónica, cáncer,

diabetes, entre otros). Dado que la tuberculosis es causada por una bacteria aerobia estricta, la TBP es más frecuente que la extrapulmonar (80% y 20%, respectivamente). Entre la población general, la TBE afecta con más frecuencia a los niños y a las personas con VIH (2).

1.2 Infección por VIH y sida

1.2.1 Epidemiología

En el 2014, se estimaba que había aproximadamente dos millones de personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en Latinoamérica y el Caribe (LAC), de las cuales 46 000 eran niños (de 0 a 14 años). En el mismo año, se estimaba que ocurrieron aproximadamente 100 000 nuevas infecciones y 50 000 muertes debidas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Sin embargo, se han logrado avances significativos en la reducción de la incidencia de nuevos casos: entre 2000 y 2014 hubo una reducción del 24% en las nuevas infecciones. Esta reducción fue más marcada en el Caribe, donde se observó una disminución del 50%. El número estimado de nuevas infecciones en niños también se redujo un 78% desde su pico entre 1999 y 2001. Se observaron tendencias similares en la mortalidad por sida, con una reducción del 36% entre 2000 y 2014, y del 78% en los niños. Estas mejoras son en gran parte atribuibles al uso ampliado de medicamentos antirretrovirales en la prevención de la transmisión maternoinfantil y al incremento en el acceso a los regímenes para tratamiento (3).

La mayoría de los países en LAC presentan epidemias concentradas en poblaciones clave más afectadas y en condición de vulnerabilidad (mujeres transexuales, gais y otros hombres que tienen sexo con hombres (HSH), trabajadores y trabajadoras sexuales, y usuarios de drogas inyectables) que presentan una prevalencia de la infección por el VIH mayor que la población general. La prevalencia del VIH entre los HSH oscila entre el 7% y el 20% en América Latina y entre < 1% y el 33% en el Caribe; entre las mujeres transexuales es más alta y oscila entre 15,5% y 31,9%. En trabajadoras sexuales, la prevalencia del VIH se estima en 6,1% en América Latina y hasta 8,4% en el Caribe. Un conjunto común de factores contextuales contribuye a la transmisión del VIH en la Región, entre los cuales se destacan la pobreza, el acceso inequitativo a educación y servicios de salud, la desigualdad de género, la migración, la homofobia y transfobia, el estigma y la discriminación (4).

1.2.2 Etiología y transmisión

El sida es la etapa final de la infección por el VIH. Fue descrito por primera vez en 1981 y su agente patogénico, el VIH, fue descubierto en 1983. El virus está formado por una partícula esférica de 80 a 100 nm de diámetro 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 con mayor frecuencia en África occidental. Ambos causan el sida y se transmiten de la misma manera, si bien el VIH-2 lo hace con menor frecuencia y con una progresión más lenta a sida (5).

El VIH se transmite a través de sangre, semen, secreciones vaginales y leche materna. La transmisión sexual es la más frecuente en LAC y los patrones de transmisión (heterosexual entre hombre y mujer; bisexual, homosexual o entre otros HSH o personas trans) pueden variar entre países y a nivel subnacional (áreas urbanas versus rurales). En algunos países de LAC, una forma de transmisión todavía importante, sobre todo en grandes centros urbanos, es a través del uso de drogas inyectables, específicamente por compartir jeringas contaminadas. En cuanto a la transmisión vertical (de madre a hijo), alrededor de la tercera parte de los niños nacidos de madres con VIH se infectan en ausencia de cualquier tipo de intervención preventiva, en particular el tratamiento con medicamentos antiretrovirales. Esta transmisión puede ocurrir durante el embarazo, en el momento del parto (la mayoría de los casos) o a través de la lactancia materna (4).

Las políticas vigentes en los países para el control de sangre y hemoderivados han reducido de manera notable la transmisión por esta vía. El riesgo de transmisión ocupacional 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 (6).

1.2.3 Patogénesis e inmunología

El VIH, como todos los virus, es incapaz de reproducirse solo 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 correceptores 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 con mayor lentitud.

Una vez que ingresa 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 partículas virales nuevas. 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 función, lo que conduce 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 (p. ej., al sistema nervioso central).

La infección aguda por el VIH puede pasar desapercibida. Sin embargo, la mayoría de las personas experimentan -luego de dos a cuatro semanas de la exposición- 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, en muchos casos no conduce al diagnóstico de la infección por VIH porque el cuadro clínico es inespecífico y puede no reconocerse, sobre todo si los médicos no están familiarizados con él.

Por otra parte, las pruebas serológicas convencionales de detección de anticuerpos tardan por lo menos tres semanas a partir de la infección en detectar dichos anticuerpos. Las pruebas de cuarta generación detectan anticuerpos y antígenos (p. ej., p24) y permiten detectar infección por VIH a las dos semanas. Este período desde que se produce la infección hasta que la prueba serológica se vuelve positiva es el que se conoce como "período de ventana".

Los síntomas de la enfermedad (sida) suelen aparecer después de un período de infección asintomática (latencia clínica) que puede durar de seis a diez años desde que se produce la infección, aunque algunas personas pueden tener una progresión rápida. A menudo las personas presentan síntomas tales como 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 1 500 células/mm³, 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 200 células/mm³. Las formas graves de TB también se manifiestan con valores bajos de CD4 y son las que suelen llevar rápido a la muerte (5).

1.3 Coinfección TB/VIH

La coinfección TB/VIH es un problema significativo de salud pública a nivel mundial. En el año 2014 se estimaron 1,2 millones de casos nuevos de coinfección por tuberculosis y VIH en el mundo (12% del total de casos de TB). En las Américas, la OMS estimó para ese año 36 000 casos nuevos de TB infectados con VIH (13% del total de casos de TB en la Región), siendo la segunda región del mundo después de África en prevalencia de VIH en casos nuevos de TB. En los países de la región, 169 000 casos nuevos y previamente tratados de TB (74%) tenían prueba de VIH y, entre ellos, 21 900 (13%) tenían coinfección con VIH. Esto representa el 61% de los estimados, lo cual indica que aún no se detectaron aproximadamente 14 000 casos de coinfección. Por su parte, se notificó que se realizó tamizaje para TB a 56 800 personas con VIH, número superior al de años anteriores pero aún muy bajo. La tuberculosis es la causa de muerte de una de cada tres personas con sida en el mundo y la coinfección representa el 26% de todas las muertes por TB. En las Américas, este porcentaje es el mismo. En el año 2014, el porcentaje de casos coinfectados con TB/VIH en las Américas que recibió tratamiento preventivo con cotrimoxazol fue del 52%, y el 63% del total de casos coinfectados TB/VIH se encontraban con tratamiento antirretroviral, mostrando incrementos graduales en años recientes pero aún insuficientes. El número de personas reportadas con VIH y en tratamiento con isoniácida fue de 28 500, número aún muy bajo (1).

El impacto de la coinfección VIH y tuberculosis es bidireccional. Al aumentar la carga viral, la tuberculosis acelera la progresión de la infección por VIH a sida y, con ello, a la muerte. Por su parte, la infección por VIH causa una disminución de la población de linfocitos CD4 (de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmunitaria) y 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 dos años y luego <5% el resto de la vida. En personas con VIH, ese riesgo es de 3% a 13% por año, y aumenta a más del 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 baciloscopia negativa.

Para dar respuesta a la coinfección TB/VIH, se establecieron 12 actividades de colaboración que los países han venido implementando desde el 2004 y que orientan su prevención y control (cuadro 1) (7).

Cuadro 1. Actividades de colaboración TB/VIH

A. Establecer y fortalecer los mecanismos para proporcionar servicios integrados de TB y VIH

- Establecer y fortalecer un grupo coordinador funcional en todos los niveles
- Determinar la prevalencia del VIH entre los pacientes con TB y la prevalencia de la TB entre personas con VIH
- Planificar conjuntamente a fin de integrar los servicios de la TB y el VIH
- Monitorear y evaluar

B. Reducir la carga de TB en personas con VIH e iniciar tempranamente el tratamiento antirretroviral (las 3 íes para VIH)

- Intensificar la búsqueda de casos de TB y proporcionar un tratamiento anti-TB de buena calidad.
- Iniciar la prevención de la TB con TPI y el TAR temprano
- Garantizar el control de infecciones por TB en establecimientos de salud y sitios de congregación

C. Reducir la carga de VIH en pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de TB

- Proporcionar la prueba del VIH y consejería a los pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de TB
- Introducir intervenciones de prevención del VIH en los pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de TB
- Proporcionar TPC a pacientes co-infectados TB/VIH
- Garantizar intervenciones de prevención del VIH, tratamiento y atención a pacientes co-infectados TB/VIH
- Proporcionar TAR a pacientes coinfectados TB/VIH

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2015. 20th ed. 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ª ed.. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2011. Disponible en: <http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/tuberculosis>
3. United Nations Program on AIDS/HIV (UNAIDS). How AIDS Changed Everything: MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. Geneva: UNAIDS, 2015. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf
4. United Nations Program on AIDS/HIV (UNAIDS). The Gap Report. Geneva: UNAIDS, 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/20140716_UNAIDS_gap_report
5. Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. Lancet. 2006;368(9534):489-504.
6. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and Management of Blood-Borne Infections in Health Care Workers. Clin Microbiol Rev. 2000;13(3):385-407.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Política de la OMS sobre Actividades de Colaboración TB/VIH - Guías para programas nacionales y otros interesados directos. OMS, 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/

Capítulo 2

Diagnóstico de TB en personas con VIH

RECOMENDACIONES CLAVE

- En los adultos y adolescentes con VIH se debe llevar a cabo un tamizaje de la TB basado en un algoritmo clínico; las personas que refieran cualquiera de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna, pueden padecer TB activa y debe ser estudiados tanto para TB como para otras enfermedades. (Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad) (1).
- Xpert® MTB/RIF debe utilizarse como prueba diagnóstica inicial en adultos cuando se sospeche TB asociada a infección por VIH o TB multidrogorresistente (TB-MDR) en vez de microscopía convencional, cultivo y pruebas de sensibilidad a drogas (PSD). (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (2).
- La prueba antigénica de flujo lateral de lipoarabinomanano en orina LF-LAM puede utilizarse como apoyo en el diagnóstico de TB en adultos con VIH hospitalizados con signos o síntomas de TB (pulmonar y/o extrapulmonar) que tienen un conteo de CD4 menor o igual a 100 células/ μL o en pacientes con VIH gravemente enfermos (con los siguientes signos de peligro: frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$, temperatura $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca $> 120\text{ lpm}$ e incapaz de caminar sin ayuda) sin importar el conteo de CD4 o con conteo de CD4 desconocido (Recomendación condicional, evidencia de baja calidad) (3).
- Para el estudio de la infección tuberculosa latente (ITBL) en personas con VIH puede utilizarse la prueba cutánea de tuberculina (PPD o Mantoux) en países con alta carga de TB (incidencia > 100 por 100 000 habitantes) e ingresos bajos o medio-bajos. En países con baja carga de TB (incidencia < 100 por 100 000 habitantes) e ingresos medio-altos o altos puede usarse la PPD o la prueba de interferón gamma (IGRA). (Recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad) (4).

La tuberculosis en personas con VIH puede ser pulmonar o extrapulmonar. La TB pulmonar, al igual que en la población general, es la forma más frecuente en personas con 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 la salud pública (1, 4).

2.1 Tuberculosis pulmonar

El diagnóstico de la TBP 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.

2.1.1 Manifestaciones clínicas

A diferencia de la TBP 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, pérdida de peso y sudoración nocturna. El cuadro clínico suele ser variable. La tos crónica y la hemoptisis son menos frecuentes porque estos pacientes presentan menos cavitación, inflamación e irritación endobronquial. La tos en la persona con VIH siempre debe ser investigada, independientemente de sus características o duración, mediante el estudio de muestras de esputo para el diagnóstico bacteriológico de TB. En general, el examen físico no ayuda a distinguir la TB pulmonar de otras infecciones pulmonares y a menudo no hay signos auscultatorios (5).

De acuerdo a la actual clasificación de casos de TB basada en la localización anatómica, la TB miliar o diseminada es considerada como TBP y se describe a continuación (6).

2.1.1.1 Tuberculosis miliar o diseminada (5)

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. Los pacientes se presentan más frecuentemente con síntomas constitucionales como fiebre o 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.

La radiografía de tórax típicamente muestra un infiltrado micronodular difuso que recuerda el *milium* (palabra latina que significa mijo o maicillo), de donde proviene el nombre de "miliar". La radiografía también puede aparecer normal (20-60% de los casos) en los casos avanzados, debido a la inmunosupresión

grave y a 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 Xpert® MTB/RIF o cultivo de esputo, líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre o biopsia de médula ósea o hígado.

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis miliar o diseminada incluye la histoplasmosis, además de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* y el síndrome neoplásico. En los niños debe diferenciarse de la neumonitis intersticial linfóide.

En Centroamérica y Sudamérica, 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 suele presentarse con las mismas manifestaciones clínicas que la tuberculosis miliar o diseminada con fiebre, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia; iguales resultados de laboratorio que evidencian anemia o pancitopenia; e idénticas manifestaciones radiológicas con 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, solo puede hacerse a través de un aspirado y biopsia de la médula ósea o por la identificación de hongos en frotis de lesiones orales o mucosas.

2.1.2 Diagnóstico bacteriológico (7)

Los métodos bacteriológicos son:

- Xpert® MTB/RIF y otras pruebas de biología molecular
- Baciloscopia
- Cultivo
- Inmuncromatografía.

En toda persona con VIH se debe realizar la búsqueda de bacilos de TB si hay presencia de alguno de los cuatro síntomas claves: fiebre, tos, pérdida de peso y sudoración nocturna. El diagnóstico definitivo de la TBP se efectúa con el aislamiento del *M. tuberculosis* en muestras de esputo o lavado broncoalveolar, prioritariamente a través de la biología molecular. De no contarse con ella, a través de la baciloscopia y el cultivo (5).

2.1.2.1 Xpert® MTB/RIF y otras pruebas de biología molecular

La detección e identificación directa del *M. tuberculosis* en un espécimen clínico es posible a través de métodos de amplificación de ácido nucleico (reacción en cadena de la polimerasa, PCR, en tiempo real) como el Xpert® MTB/RIF. Estas pruebas tienen la ventaja de poder detectar el *M. tuberculosis* en corto tiempo.

En la actualidad, se recomienda el Xpert® MTB/RIF como método diagnóstico de primera elección en personas con VIH. Es totalmente automatizado y cerrado, con bajo riesgo biológico, apropiado para cualquier nivel de laboratorios y que brinda resultados en menos de dos horas. Detecta tanto la presencia de *M. tuberculosis* como la resistencia a la rifampicina. Su sensibilidad es 40% mayor a la baciloscopia. En comparación con el cultivo, la sensibilidad en pacientes con baciloscopia positiva es de 98.2% y de 68% en aquellos con baciloscopia negativa. La especificidad es > 99%. En el caso de la coinfección TB/VIH, la sensibilidad es 79%. El Xpert® MTB/RIF también se recomienda en casos sospechosos de TB-MDR y para el diagnóstico de TB infantil en muestras pulmonares. No está indicado para monitoreo bacteriológico del tratamiento de TB (2, 8).

Otra prueba de biología molecular es el estudio de sondas en línea (LPA, por sus siglas en inglés y también conocido como Genotype o Hain test), el cual es útil para muestras con baciloscopia o cultivos positivos. Detecta resistencia a la rifampicina y a la isoniacida y su resultado está disponible en menos de dos días. Se recomienda para laboratorios de referencia, ya que requiere un nivel alto de bioseguridad. No se utiliza para monitoreo del tratamiento de TB.

2.1.2.2 Baciloscopia

La baciloscopia es el examen microscópico directo de muestras de esputo en busca de 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 continúa siendo útil para diagnosticar la tuberculosis en personas con VIH cuando no se cuenta con biología molecular. Dada su baja sensibilidad (67%), todos los casos sospechosos de TB deberán contar también con cultivo. A todos los pacientes con VIH con tos, independientemente de su duración, se les solicita dos a tres muestras de esputo (según la norma nacional). En la actualidad, y de acuerdo a recomendaciones de la 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:

Día 1 (muestra 1)

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 y lo ideal es que el personal de salud utilice respiradores N-95 o bien realizar la recolección al aire libre). Ese día, el paciente recibe un recipiente para llevar una segunda muestra al día siguiente.

Día 2 (muestras 2 y 3)

- El paciente recoge una muestra temprano por la mañana en su casa y la lleva al establecimiento de salud.

- El paciente recoge una tercera muestra de esputo en el establecimiento de salud cuando lleva la segunda muestra.

Para evitar la pérdida de los presuntos casos, es importante 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 TBP y siempre se debe realizar el cultivo. En los casos sospechosos con tos seca puede hacerse uso de la técnica del esputo inducido siempre y cuando puedan garantizarse las medidas de control de infecciones para evitar el riesgo de transmisión nosocomial (respiradores N° 95 para el personal de salud y presión negativa en el espacio donde se realice o muy buena ventilación natural).

La técnica de esputo inducido implica la obtención de esputo de manera no invasiva y segura a través de nebulizaciones que faciliten la expectoración. El procedimiento debe realizarse en horas de la mañana y en ayunas, previa limpieza de las vías respiratorias altas, para minimizar la contaminación por secreciones nasales o saliva. Diez minutos antes del inicio, el paciente debe recibir betaadrenérgico inhalado para evitar una broncoconstricción. Se realiza luego una nebulización con solución hipertónica del 3% al 5% durante 10 a 15 minutos, y se le solicita al paciente que tosa y expectore. Se recoge la muestra de esputo en un recipiente indicado para ello. El procedimiento se puede repetir una vez más después de media hora si la muestra es insuficiente.

En personas con VIH y sospecha de TB pulmonar, una baciloscopia positiva hace el diagnóstico de la enfermedad y se debe iniciar el tratamiento anti-TB de manera inmediata. En caso de baciloscopia negativa, se debe continuar el estudio para TB con cultivo, PSD y radiografía de tórax.

2.1.2.3 Cultivo

El cultivo de esputo para *M. tuberculosis* es mucho más sensible que la baciloscopia en el diagnóstico de la TB pulmonar, y puede aumentar la confirmación diagnóstica en aproximadamente 15% a 20%. Pese a tener un costo mayor y ser menos accesible, ya que requiere mayor entrenamiento y capacidad tecnológica para realizarlo, su aporte en el diagnóstico es importante aunque más demorado (de 2 a 8 semanas según el método).

Existen dos tipos de cultivo según el medio que utilicen:

1) En medios sólidos:

a. **Lowenstein-Jensen:** es el más difundido a nivel mundial. Se trata de un método tradicional, en medio sólido, que utiliza 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 crecimiento bacteriano lento y de su lectura manual. Para su realización se necesita de un laboratorio equipado, con adecuado nivel de bioseguridad y personal calificado. El resultado se obtiene en 2 a 8 semanas.

b. **Ogawa Kudoh:** es un procedimiento de bajo costo, complejidad y riesgo biológico. El laboratorio que lo realiza requiere el mismo nivel de bioseguridad que para la baciloscopia. Es muy útil cuando se cuenta con estufa de incubación pero sin centrífuga. También es útil como medio de transporte de la muestra de esputo de un nivel periférico a un laboratorio de referencia. 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. El resultado se obtiene en 2 a 8 semanas.

2) **En medios líquidos:** tiene mayor sensibilidad que los medios sólidos y sirve de patrón de referencia para todo cultivo. Utiliza medios semisintéticos enriquecidos para favorecer el desarrollo del bacilo tuberculoso y la lectura se basa en la cuantificación de la disminución de O₂ y el aumento del CO₂ resultantes de la reproducción del bacilo. La lectura es automatizada en función de sensores que detectan cambios en la presión de estos gases. El más difundido es el BACTEC MGT[®]. 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 y personal suficiente y entrenado.

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

- Aumenta el diagnóstico de la TBP, particularmente en los pacientes con enfermedad avanzada que tienden a ser poco bacilíferos
- Es necesario para realizar pruebas de tipificación (determinar si es *M. tuberculosis* o una micobacteria no tuberculosa)
- Se requiere para efectuar PSD anti-TB (véase el Capítulo 6).

2.1.2.4 Inmuncromatografía (3)

La prueba de flujo lateral de lipoarabinomanano en orina (FL-LAM, por sus siglas en inglés) detecta el antígeno LAM (lipoarabinomanano) del *M. tuberculosis* en orina. Este antígeno LAM es un liposacárido presente en la pared celular de la micobacteria que se libera de las células metabólicamente activas o en proceso degenerativo y parece estar presente solo en personas con TB activa. El LF-LAM está disponible comercialmente. La prueba se realiza en forma manual mediante la aplicación de 60 µL de orina en una tira de inmuncromatografía e incubación a temperatura ambiente por 25 minutos. Luego se inspecciona a simple vista. La intensidad de cualquier banda visible en la tira se compara con un patrón de referencia. La ventaja de esta prueba sobre la baciloscopia es que la orina es fácil de recolectar y almacenar y no presenta el riesgo de infección a otras personas asociado con la recolección de esputo.

El FL-LAM solo se recomienda como apoyo en el diagnóstico de TB en personas con VIH hospitalizadas con signos o síntomas de TB (pulmonar y/o extrapulmonar) que tienen un conteo de CD4 menor o igual a 100 células/µL o en pacientes con VIH gravemente enfermos (con los siguientes signos de peligro: frecuencia respiratoria > 30/min., temperatura > 39 oC, frecuencia cardiaca > 120 lpm e incapaz de caminar sin ayuda) sin importar el conteo de CD4 o con conteo de CD4 desconocido.

2.1.2.5 Pruebas de sensibilidad a drogas

Las pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) son aquellas pruebas que detectan si un medicamento antimicrobiano determinado es eficaz para eliminar o inhibir de manera suficiente el patógeno responsable de una infección. En el caso de la TB, es importante realizar PSD para medicamentos de primera y/o segunda línea, como parte del diagnóstico, principalmente en contextos donde es frecuente la resistencia a medicamentos, o donde esta 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:

1) Métodos convencionales

a) En medios sólidos:

- Método de las proporciones en medio de Lowestein-Jensen: es el patrón de referencia para las PSD. Se puede realizar a través de una técnica indirecta (siembra de varias diluciones centesimales de bacilos recuperados del cultivo) o de una técnica directa (a través de siembra de muestras con gran carga bacilar). Los resultados suelen estar disponibles en 4 a 8 semanas.
- 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 más barato que las PSD en medios líquidos y su especificidad y sensibilidad para isoniacida y rifampicina es comparable a las PSD en los medios sólidos tradicionales. Es sencillo de realizar y no requiere equipo sofisticado, por lo que puede ser apropiado en laboratorios con recursos limitados. Los resultados pueden estar en 7 días.

b) 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. El más utilizado en las Américas es el MGIT®.

2) Métodos rápidos

- Pruebas moleculares: son las más aconsejables por el corto tiempo para obtener el resultado. Se refieren a las ya descritas bajo métodos bacteriológicos de biología molecular:
 - ⊙ Xpert® MTB/RIF: para rifampicina
 - ⊙ LPA: para rifampicina e isoniacida.

2.1.3 Rol de la radiografía de tórax en el diagnóstico de la TB pulmonar (9, 10)

La TB pulmonar asociada con el VIH no presenta ningún signo radiológico patognomónico, pero la radiografía de tórax es altamente sensible para sospechar la enfermedad. Una lectura que indique sospecha no hace el diagnóstico de TB, pero obliga a realizar los estudios microbiológicos en cualquier paciente que la presente. Es importante destacar que la radiografía de tórax es menos sensible para TB en las personas con VIH que en aquellas sin VIH.

En una persona con TBP y VIH, el grado de inmunodeficiencia determina los hallazgos en la radiografía de tórax (cuadro 2). 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 grave, los hallazgos radiológicos suelen ser atípicos, con predominio de la afección linfática y los signos de diseminación hematógena (infiltrado intersticial difuso o patrón miliar).

Cuadro 2. Hallazgos en radiografía de tórax en personas con VIH y TB pulmonar

Inmunodeficiencia leve	Inmunodeficiencia grave
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	Radiografía de tórax normal

2.1.4 Diagnóstico diferencial de la tuberculosis pulmonar (5)

Una persona con VIH con sospecha de TBP con bacteriología negativa podría no tener enfermedad tuberculosa. Es necesario entonces reevaluar al paciente, buscando condiciones que pueden confundirse con tuberculosis. En la persona con VIH asintomática o con inmunodeficiencia leve siempre hay que considerar otras patologías (cuadro 3). 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 suele diferenciar a la neumonía bacteriana de la TBP. El patógeno más común es el *Streptococcus pneumoniae*, que en general 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 anti-TB, no utilizar fluoroquinolonas o aminoglicósidos (ver medicamentos anti-TB de segunda línea) si existe la posibilidad de que se trate de una TBP.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una neumonía subaguda 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 transbronquial. Sin embargo, estos estudios no suelen estar disponibles en todas partes. Por ello, el diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* con frecuencia descansa 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 TBP. En este contexto, el diagnóstico se hace ante la respuesta clínica a una prueba terapéutica con cotrimoxazol

(trimetoprima-sulfametoxazol, TMP/SMX) a altas dosis y esteroides. Estos últimos están indicados cuando en los gases arteriales la PaO₂ es menor de 70 mm 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 anti-TB completo secuencial o simultáneo de la neumonía por *P. jirovecii* puede ser necesario.

Aunque la profilaxis de la neumonía por *P. jirovecii* está indicada cuando la persona con VIH tiene un recuento de linfocitos CD4 menor a 200 células/mm³, dadas 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 160/800 mg por día, por vía oral) por lo menos hasta que se conozca el recuento de linfocitos CD4. Esto se debe a que es un medicamento que suele estar disponible y que ha demostrado lograr 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 de las Américas, y también debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la TBP con baciloscopia negativa.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de tuberculosis pulmonar en personas con VIH

Enfermedades infecciosas	Enfermedades no infecciosas
<p>Neumonía bacteriana: Historia breve. Fiebre. Responde a antibióticos</p>	<p>Cáncer de pulmón: Factores de riesgo (tabaquismo, edad avanzada)</p>
<p>Absceso pulmonar: Tos productiva de abundante esputo purulento fétido. Nivel hidroaéreo en la radiografía de tórax</p>	<p>Absceso pulmonar: Tos productiva de abundante esputo purulento fétido. Nivel hidroaéreo en la radiografía de tórax</p>
<p>Histoplasmosis: Fiebre y pérdida de peso. Síntomas respiratorios leves o ausentes. Pancitopenia. Hepatoesplenomegalia. Radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral difuso.</p>	<p>Insuficiencia cardíaca congestiva: Síntomas y signos de falla cardíaca (ortopnea, disnea paroxística nocturna, hemoptisis, congestión hepática, edema de miembros inferiores)</p>
<p>Bronquiectasias: Tos con abundante esputo. Responde a antibióticos.</p>	<p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Factores de riesgo (edad > 40 años, tabaquismo, exposición a humo de leña, síntomas crónicos, sibilancias, disnea, síntomas de falla cardíaca derecha)</p>
<p>Pneumocystosis: Tos seca y disnea. Radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral difuso.</p>	<p>Asma: Tos y disnea intermitentes y recurrentes, sibilancias generalizadas. Revierte en forma espontánea o con broncodilatadores. Inicio nocturno.</p>

2.2 Tuberculosis extrapulmonar ^(5, 10)

La definición de caso de TBE es cualquier caso de TB confirmado por bacteriología o diagnosticado por clínica que involucra otros órganos que no sean los pulmones

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

- Ganglionar
- Pleural
- Meningea
- Abdominal
- Pericárdica
- Otras: osteoarticular, genitourinaria, cutánea, ocular y laríngea.

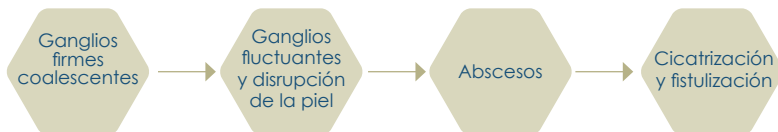
2.2.1 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La TBE tiene la misma presentación clínica en personas con o sin VIH. Los pacientes con TBE se presentan con síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso) y síntomas específicos relacionados al sitio de la tuberculosis. El diagnóstico de una TBE suele ser difícil. Puede ser presuntivo si se logran descartar otras condiciones. El diagnóstico de TBE depende de la disponibilidad de herramientas diagnósticas como rayos X, ultrasonografía, biopsia y cultivos, y no siempre es etiológico. Se debe hacer cultivo de muestras donde se sospeche se encuentre localizada la TBE (p. ej., biopsias de ganglio, hemocultivos, cultivos de médula ósea u otros). La evidencia destaca que el Xpert® MTB/RIF es útil para el diagnóstico de TB meníngea y ganglionar, pero aun no hay suficiente evidencia de su utilidad para otras formas de TBE.

En todo paciente con TBE es necesario investigar TBP, de preferencia, con Xpert® MTB/RIF u otras pruebas de biología molecular, o con baciloscopia y radiografía de tórax. No obstante, muchos pacientes con TBE no tienen TBP concomitante. De coexistir ambas, se clasifica como TBP. A continuación, se describen las principales formas de TBE.

2.2.2 Tuberculosis ganglionar

Es la forma de TBE más frecuente en pacientes con o sin VIH. Los ganglios linfáticos más frecuentemente afectados son los ganglios cervicales. Pueden, no obstante, estar también afectados otros grupos como los axilares o mediastínicos. La evolución natural del modo de compromiso ganglionar debe tenerse presente a la hora de sospechar la tuberculosis ganglionar:



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, estos deben ser estudiados. En los adultos y adolescentes con VIH, el diagnóstico diferencial de la tuberculosis ganglionar incluye:

- Linfadenopatía generalizada persistente (LGP)
- Histoplasmosis
- Linfoma.

La LGP aparece hasta en un 50% de los pacientes con infección reciente 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.

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. El diagnóstico diferencial en los niños incluye los abscesos bacterianos y el linfoma.

Las características de los ganglios linfáticos que ameritan investigarse son:

- Grandes (> 4 cm 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 mediastínicos visibles en la radiografía de tórax.

La investigación de las linfadenopatías incluye dos procedimientos: la citología por aspiración con aguja fina (CAAF) y la biopsia. La CAAF es un procedimiento sencillo que suele realizarse de manera ambulatoria en unos pocos minutos (Anexo 1). Cuando se cuenta con citotecnólogos o patólogos se puede hacer un diagnóstico inmediato (cuadro 4). Si la CAAF no hace el diagnóstico o sugiere malignidad se procede a realizar una biopsia del ganglio para orientar mejor el diagnóstico (cuadro 5).

Cuadro 4. Abordaje diagnóstico con CAAF

Examen	Resultado	Diagnóstico
Observación del material aspirado	Material caseoso	TB
Frotis para BAAR	BAAR presentes	TB
Frotis para citología	Células malignas	Malignidad

CAAF; citología por aspiración con aguja fina; TB, tuberculosis; BAAR, bacilo ácido-alcohol resistente.

Cuadro 5. Abordaje diagnóstico con biopsia

Examen	Resultado	Diagnóstico
Observación de corte	Material caseoso	TB
Frotis de corte fresco para BAAR	Frotis de corte fresco para BAAR	TB*
Ganglio fresco procesado	Cultivo TB positivo	TB
Ganglio en formalina para histología	Granuloma y BAAR Células malignas	TB Malignidad

CAAF; citología por aspiración con aguja fina; TB, tuberculosis; BAAR, bacilo ácido-alcohol resistente.

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

2.2.3 Tuberculosis pleural

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pleural son una combinación de síntomas constitucionales: fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso; con síntomas o hallazgos locales producidos por el derrame pleural tales como:

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

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 realizar una toracocentesis diagnóstica (véase el procedimiento en el Anexo 2) e, idealmente, una biopsia pleural.

En la tuberculosis pleural, las características típicas del líquido pleural incluyen:

- Color amarillento, en ocasiones teñido de sangre
- Leucocitosis moderada a predominio linfocítico
- Exudado (proteínas > 3 g/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 microscopia rara vez revela la presencia de BAAR, y los cultivos para *M. tuberculosis* tardan demasiado para orientar la conducta clínica inmediata. Un marcador bioquímico como es la adenosín diaminasa (ADA) positivo contribuye al diagnóstico de tuberculosis pleural. En un estudio, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron de 93%, 95%, 96% y 90%, respectivamente, en las personas con VIH, con un punto de corte de 35 UI/L (11).

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 pleuroscopia 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.

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis pleural incluye:

1. Cáncer
2. Derrame paraneumónico
3. Embolismo pulmonar
4. Absceso hepático amebiano (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 de color blanco-amarillento. En ocasiones, es necesario colocar un tubo de drenaje pleural para drenar el pus, que deber ser examinado 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.

2.2.4 Tuberculosis meningea

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 hematógica o rotura de un tuberculoma cerebral al espacio subaracnoideo. Es necesario un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico. Al inicio se da una fase de malestar, cefalea y fiebre, seguida en dos o tres semanas de cefalea persistente, meningismo, 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 tuberculosis meningea. Los tuberculomas y la oclusión vascular pueden causar déficits neurológicos focales y convulsiones. El deterioro clínico rápido está asociado al desarrollo de hidrocefalia comunicante.

El diagnóstico de la meningitis tuberculosa se hace a partir de las manifestaciones clínicas y el análisis del LCR obtenido por punción lumbar (véase el procedimiento en el Anexo 3). En la meningitis tuberculosa, la presión de apertura del LCR es alta. El aspecto del líquido es claro o levemente turbio (color xantocrómico). En general, el conteo de leucocitos revela linfocitos predominantes. Sin embargo, en las primeras 48 horas puede haber predominio de polimorfonucleares, proteínas aumentadas y glucosa normal o ligeramente disminuida. La microscopía del LCR rara vez revela la presencia de BAAR. El cultivo del LCR demora y con frecuencia es negativo. Un ADA elevado del LCR contribuye al diagnóstico. Es importante que los rangos de positividad se validen para cada país o población a través de la investigación (el punto de corte suele oscilar entre 9 y 10 UI/L). El PCR del LCR tiene alta especificidad pero baja sensibilidad, por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico.

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 realizar una tomografía cerebral antes de la punción lumbar, si esta está disponible. Si hay indicios claros de hipertensión intracraneana, si el estudio tomográfico no es factible y la tuberculosis meníngea es una posibilidad, se recomienda iniciar tratamiento anti-TB empírico en vez de arriesgar la vida del paciente con la punción lumbar o demorar el tratamiento.

En las personas con VIH siempre hay que solicitar, además de la tinción Ziehl-Neelsen, tinción de Gram y tinción con 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 (cuadro 6).

La infección por el hongo *Cryptococcus neoformans* se adquiere del ambiente por inhalación, pero rara vez produce síntomas respiratorios y nunca es contagiosa de persona a persona. En las personas con VIH, es la forma más común de meningitis, su instalación es insidiosa y los síntomas son inespecíficos. Los síntomas más comunes son fiebre y cefalea persistente. En el examen físico menos del 20% de los enfermos presentan rigidez de nuca 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.

2.2.5 Tuberculosis abdominal

La tuberculosis abdominal puede ser:

- Gastrointestinal
- Mesentérica
- Peritoneal.

La tuberculosis gastrointestinal puede presentarse simplemente como una masa abdominal, ya sea en la cercanía del estómago o en el ciego. En este último

Cuadro 6. Análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir otros diagnósticos diferentes a TB

LCR	Aspecto	Leucocitos	Proteínas (mg/dL)	Glucosa (mg/dL)	Microscopia
Normal	Claro	< 5/mm ³	20-45	50-80	Negativa
Meningitis tuberculosa	Claro o levemente turbio (xantocrómico)	Elevados PMN > L (temprano) L > PMN	Aumentadas	Normal o ligeramente disminuida	BAAR positivo: < 20%
Meningitis por criptococo	Claro o levemente turbio	Elevados L > PMN	Aumentadas	Disminuida	Tinta china positiva: 60-80%
Meningitis bacteriana	Francamente turbio	Elevados Presencia de PMN	Aumentadas	Disminuida	Tinción de Gram: Presencia de bacterias
Meningitis viral	Claro	Elevados PMN > L (temprano) L > PMN	Aumentadas	Normal	Negativa
Neurosífilis	Claro o turbio	L>PMN	Aumentadas	Normal	Negativa
Neoplasia	Claro o xantocrómico	>L / normal	Aumentadas o normales	Disminuida o normal	Negativa
Leptospirosis	Claro	Elevados L>PMN	Aumentadas	Normal o disminuida	Negativa

LCR, líquido cefalorraquídeo; L, linfocitos; PMN, polimorfonucleares.

caso, a veces puede 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. 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 como fiebre y pérdida de peso. Pueden estar presentes hepatomegalia y adenopatías o masas abdominales. En estos casos, el examen físico detecta la ascitis.

El diagnóstico de la tuberculosis abdominal suele realizarse en el marco de 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 en general es presuntivo y se hace a través de una paracentesis (véase el procedimiento en el Anexo 4). El análisis del líquido ascítico muestra un líquido amarillento que a veces es turbio o teñido de sangre, lo que indica que se trata de un exudado linfocítico. La microscopía o cultivo de la ascitis rara vez muestra presencia de BAAR. Hay que tomar en cuenta que un paciente gravemente enfermo y emaciado tiene bajos niveles séricos de albúmina y, debido a ello, el líquido no supera el umbral convencional de proteínas mayores de 3 g/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 positivo del líquido ascítico contribuye al diagnóstico (con un punto de corte de 39 UI/L, con valores de sensibilidad y especificidad de 100% y 97%, respectivamente). 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 TBP concomitante (12).

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis gastrointestinal se debe realizar con amebiasis, 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 basados en las características del líquido ascítico son:

- Trasudados: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, hipertensión portal.
- Exudados: neoplasia, otras infecciones que causan peritonitis.

2.2.6 Tuberculosis pericárdica

Los pacientes con pericarditis tuberculosa se presentan con síntomas constitucionales como fiebre y pérdida de peso, y síntomas cardiovasculares: dolor torácico, disnea, tos, ascitis y 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 revela una silueta cardíaca en garrafón y el electrocardiograma muestra cambios en el segmento ST y onda T con complejos QRS de bajo voltaje.

El diagnóstico definitivo se realiza a través de una pericardiocentesis, una ventana pericárdica con biopsia o ambos. Este solo es seguro cuando se dispone de ecocardiograma y un cirujano experimentado. El líquido pericárdico es un exudado linfocítico. Un ADA positivo del líquido pericárdico contribuye al diagnóstico (con un punto de corte ≥ 40 UI/L, sensibilidad del 88% y especificidad del 83%). Los derrames pericárdicos rara vez revelan presencia de BAAR. Una pericardiocentesis terapéutica urgente es necesaria si hay taponamiento cardíaco.

En las regiones donde coexisten la TB y el VIH, la tuberculosis siempre es la causa más probable de un derrame pericárdico. Otros diagnósticos diferenciales de un derrame pericárdico basados en las características del líquido son (cuadro 7):

- Trasudados: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo.
- Exudados: neoplasia, pericarditis bacteriana o viral, colagenopatía.

Cuadro 7. Características de los exudados y trasudados que permiten evaluar los líquidos pleurales, abdominales y pericárdicos

Examen	Exudado	Transudado
Proteínas	> 3 g/dL	< 3 g/dL
Relación proteínas líquido/suero	> 0,5	< 0,5
DHL líquido	> 200 UI/dL	< 200 UI/dL
DHL líquido/suero	> 0,6	< 0,6

DHL, deshidrogenasa láctica; UI, unidades internacionales.

En la figura 1 se observa el algoritmo para el diagnóstico de la TBE sobre la base de la clínica (10):

Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico clínico de la TBE.

Sospechar una TBE en pacientes con:

Tos durante dos semanas o más, o

- Pérdida de peso involuntaria con:
- Sudores nocturnos
- Temperatura > 37,5°C, o se siente febril
- Disnea (derrame o pericarditis)
- Adenopatías cervicales o axilares
- Radiografía de tórax
 - ◇ Opacidades miliares o difusas
 - ◇ Dilatación cardíaca (en especial si es asimétrica y redondeada)
 - ◇ Derrame pleural
- Adenopatías intratorácicas
- Cefalea subaguda o crónica o alteración del nivel de conciencia

Sospechar 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, axilares o inguinales (si están presentes con otros tipos de TBE, pueden ser 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

2.3 Infección tuberculosa latente ⁽³⁾

La infección tuberculosa latente (ITBL) es un estado de respuesta inmunológica persistente a antígenos del *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad. La gran mayoría de las personas infectadas no presentan signos ni síntomas, pero tienen riesgo de desarrollar TB activa, lo cual se puede evitar mediante el tratamiento preventivo. Para el estudio de la ITBL en personas con VIH se recomienda, si están disponibles:

- La prueba cutánea de tuberculina (PPD o Mantoux) en países con alta carga de TB (incidencia > 100 por 100 000 habitantes) e ingresos bajos o medio-bajos.
- En países con baja carga de TB (incidencia < 100 por 100 000 habitantes) e ingresos medio-altos o altos se puede usar el PPD o la prueba de interferón gamma (IGRA).

La prueba de tuberculina se realiza inyectando 0,1 mL de PPD en el antebrazo por vía subcutánea. Luego de 48 a 72 horas de administrada, se mide la reacción de induración. Esta indica la presencia de infección por el *M. tuberculosis* y no hace el diagnóstico de la enfermedad. En niños, la vacuna BCG puede condicionar un resultado falso positivo. En los pacientes con sida, así como en pacientes con desnutrición grave o con tuberculosis miliar, la PPD puede ser negativa aunque tengan la enfermedad tuberculosa activa. Se considera positivo el PPD en personas con VIH si la induración es mayor a > 5 mm de diámetro.

La prueba IGRA 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 interferón gamma. Si el paciente está infectado, sus glóbulos blancos liberarán interferón gamma como respuesta al contacto con los antígenos. Entre las ventajas de esta prueba, en comparación con la PPD, están la rapidez de los resultados, la 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, están que tampoco distinguen entre ITBL y enfermedad tuberculosa activa, el costo, la necesidad de procesamiento de la muestra dentro de las 12 horas de la extracción y errores en la recolección y transporte de la muestra. La prueba IGRA no se recomienda en países con alta carga de TB.

El tratamiento de la ITBL se describe en la sección 6.1.2.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Política de la OMS sobre Actividades de Colaboración TB/VIH - Guías para programas nacionales y otros interesados directos, 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/
2. World Health Organization (WHO). Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children - Policy update, 2013. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/>
3. World Health Organization (WHO). The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV - Policy Guidance. Ginebra: WHO; 2015. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/use-of-lf-lam-tb-hiv/en/>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente, 2015. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>
5. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ª edición. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda; 2011. Disponible en: <http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/tuberculosis>
6. World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis Guidelines – 4ª ed., 2010. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/9789241547833/en/>
7. World Health Organization (WHO). Implementing Tuberculosis Diagnostics - Policy framework, 2015. Disponible en: http://who.int/tb/publications/implementing_TB_diagnostics/en/
8. World Health Organization (WHO). Xpert MTB/RIF implementation manual - Technical and operational 'how-to': practical considerations, 2014. Disponible en: http://who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en/
9. World Health Organization (WHO). Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations, 2013. Disponible en: <http://who.int/tb/tbscreening/en/>
10. Organización Mundial de la Salud (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. Ginebra: OMS; 2007. Disponible en: <http://who.int/tb/publications/tb-diagnosis-hiv-recommendations/en/>

11. Deopujari K, Sharma VK, Dubey TN, Jain RK, Sharma M, Goyal N. Diagnostic efficacy of Adenosine deaminase activity in patients with very low CD4 counts and pulmonary tuberculosis. *J Med Allied Sci.* 2013;3(2):76-80. Disponible en: <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=211417>
12. Riquelme A et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2006:705-10. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/260019533_Value_of_Adenosine_Deaminase_ADA_in_Ascitic_Fluid_for_the_Diagnosis_of_Tuberculous_Peritonitis_A_Meta-analysis
13. Organización Mundial de la Salud (OMS). Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente, 2015. Disponible en: <http://who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/en/>

Capítulo 3

Diagnóstico de infección por VIH en pacientes con TB

RECOMENDACIONES CLAVE

- Cualquiera sea el contexto epidemiológico (epidemia de VIH generalizada o concentrada¹), se recomienda que los proveedores de salud ofrezcan y realicen, en forma sistemática, la prueba de VIH a todo paciente (adulto, adolescente o niño) con sospecha o diagnóstico de tuberculosis. (Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia) (1).
- Los proveedores de salud deben ofrecer la prueba de VIH a las parejas de pacientes con coinfección TB/VIH, promoviendo que ambos miembros de la pareja conozcan mutuamente su estado de VIH. (Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia) (1).

Las recomendaciones presentadas en este capítulo se basan en el documento de directrices unificadas de la OMS sobre servicios de prueba de VIH (1).

El diagnóstico oportuno de infección por VIH en personas con TB es fundamental para poder brindar un manejo integrado e iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) a tiempo y reducir el riesgo de complicaciones y mortalidad en las personas con coinfección TB-VIH.

La disponibilidad de métodos diagnósticos determinará la prontitud del diagnóstico, pero siempre se debe buscar que este tiempo sea el menor, e idealmente en el mismo establecimiento donde el paciente de TB es atendido. Entre las pruebas disponibles hoy en día para el diagnóstico de infección por VIH en personas con sospecha o diagnóstico de tuberculosis, el uso de las pruebas rápidas en el punto de atención permite reducir el tiempo entre el diagnóstico y el vínculo a la atención y tratamiento.

3.1 Diagnóstico por laboratorio de la infección por VIH

La infección por VIH se puede establecer mediante pruebas de:

- Detección de anticuerpos contra el virus
- Detección de antígenos del virus
- Detección de RNA/DNA virales
- Cultivo del virus.

¹ En una epidemia concentrada, el VIH se ha propagado rápidamente por una o más poblaciones pero aún no se ha extendido entre la población general. Típicamente, su prevalencia es superior al 5% en las subpoblaciones e inferior al 1% en la población general. Una epidemia generalizada de VIH es una epidemia que se sostiene por sí sola a través de la transmisión heterosexual. En una epidemia generalizada, la prevalencia del VIH entre las mujeres embarazadas que acuden a una clínica de atención prenatal suele ser superior al 1%. (2)

En la práctica clínica, las pruebas que se realizan en la sangre o el suero son de detección de anticuerpos o pruebas combinadas de detección de anticuerpos y antígenos virales (algunas pruebas rápidas también pueden realizarse con muestras de saliva). Las pruebas más comunes de este tipo suelen ser:

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

Estas son pruebas confiables y tienen una sensibilidad y especificidad superior al 99%. Sin embargo, como toda prueba serológica, tienen que lidiar con el llamado "período de ventana", que es el tiempo que puede transcurrir desde la infección por el VIH hasta que haya anticuerpos o antígenos detectables que posibilitem un resultado positivo (también denominado reactivo) en la prueba serológica. Este período de ventana puede durar desde dos semanas (con pruebas de cuarta generación) hasta tres meses a partir de la infección, según el tipo de prueba serológica utilizada y del estado inmunológico de la persona.

Para el diagnóstico de VIH se recomienda la aplicación de pruebas serológicas secuenciales de acuerdo a los algoritmos nacionales: la primera de alta sensibilidad ($\geq 99\%$ para pruebas rápidas y 100% para ELISA) y especificidad $\geq 98\%$ para el tamizaje; y la segunda de alta sensibilidad ($\geq 99\%$ para pruebas rápidas y 100% para ELISA) y alta especificidad ($\geq 99\%$) para la confirmación. Dado el alto grado de confiabilidad, toda persona con una prueba de anticuerpos para VIH repetidamente reactiva debe considerarse infectada.

En el caso de pruebas secuenciales discordantes, el diagnóstico puede ser confirmado por otra metodología (serológica o virológica), siempre de acuerdo a los algoritmos nacionales.

La frecuencia de falsos positivos en las pruebas serológicas es sumamente baja ($0,0004\%$ a $0,0007\%$). Las causas de falsos positivos son:

- Vacunación reciente para influenza
- 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 período de ventana antes mencionado. Según la prevalencia de la infección en la población, los falsos negativos pueden fluctuar de $0,03\%$ a menos de $0,001\%$. Las causas de falsos negativos son:

- Período de ventana
- Sida avanzado (muy rara)
- Error de rotulación o de manejo de muestra.

En raras ocasiones, las pruebas serológicas pueden arrojar resultados "indeterminados", ya que no son negativas pero tampoco cumplen con los

criterios de positividad, por lo que podrían ser reportadas como positivas. Las causas de resultados indeterminados son:

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

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 repetirse en control sucesivo en 14 días. Si la persona carece de factores de riesgo, el resultado indeterminado no debe ser desestimado y la prueba debe repetirse al mismo tiempo que se descarta una condición distinta a la infección por VIH.

3.2 Recomendaciones para los servicios que ofrecen la prueba de VIH

Los siguientes principios fundamentales se deben aplicar a todos los modelos de pruebas de detección de VIH y en todas las circunstancias. Son los denominados "cinco C" y se explican en detalle en el recuadro:

1. Consentimiento informado
2. Confidencialidad
3. Consejería
4. Resultados correctos de las pruebas

Principios rectores de pruebas de detección del VIH y consejería

- La persona deberá dar su consentimiento informado antes de que se le practique la prueba de detección del VIH y de recibir el asesoramiento pertinente. Por lo general, basta el consentimiento verbal, pero todos los individuos deben tener la oportunidad de rechazar la prueba en privado. Nunca se justifica la realización de pruebas obligatorias.
- Los servicios de prueba y consejería tienen carácter de confidencialidad, lo que significa que la información intercambiada entre el profesional y la persona no se revelará a terceros sin el consentimiento expreso del interesado. El orientador deberá plantearle al paciente, entre otras cuestiones, a quién más desea informar y de qué modo quiere que se transmita esa información. Compartir la información con la pareja o con familiares y allegados, así como con los profesionales de salud, suele resultar sumamente beneficioso.
- Los servicios de prueba y consejería deben ir acompañados de una información previa a la prueba (que en algunos contextos puede facilitarse en grupo) y una consejería posterior a la prueba

que deberán ser apropiados y de alta calidad. Es importante que existan mecanismos de garantía de la calidad y sistemas auxiliares de supervisión y orientación para garantizar la prestación de un asesoramiento de calidad.

- Los profesionales encargados de las pruebas y el asesoramiento deberán poner su máximo empeño en ofrecer servicios de calidad, y deberá haber mecanismos de garantía de la calidad que asegure que se faciliten resultados correctos a los usuarios. El mecanismo de garantía de la calidad, que podrá incluir tanto medidas internas como externas, deberá contar con el apoyo del laboratorio nacional de referencia, según sea necesario.
- La conexión con los servicios de prevención, atención y tratamiento deberá incluir un sistema eficaz que permita derivar cada caso a los oportunos servicios complementarios, incluidos los servicios de apoyo a largo plazo relacionados con la prevención y el tratamiento.

5. Conexión con los servicios de prevención, atención y tratamiento del VIH. Las personas a quienes se les va a realizar la prueba de VIH deben recibir información clara y relevante, de acuerdo a sus circunstancias. Esta puede proporcionarse de forma individual o en grupos, y debe incluir:

- Los beneficios de la prueba del VIH.
- El significado de un resultado VIH-positivo y los pasos a seguir para la confirmación del diagnóstico.
- El significado de un resultado VIH-negativo.
- Los servicios disponibles en el caso de un diagnóstico de infección por el VIH.
- El hecho de que el resultado de la prueba y cualquier información compartida por el cliente es confidencial.
- El hecho de que la persona tiene el derecho a negarse a realizar la prueba.
- Consentimiento informado para la prueba (puede ser oral y no se requiere el consentimiento por escrito).
- Espacio para preguntas adicionales.

La información post-prueba para las personas que obtienen un resultado negativo debe incluir:

- Una explicación del resultado de la prueba.
- Educación sobre métodos para prevenir la adquisición del VIH.
- Suministro de preservativos masculinos y femeninos, lubricante y orientación sobre su uso.
- Énfasis en la importancia de conocer la situación de la pareja sexual e información sobre el acceso a las pruebas para la pareja.
- Referencia y vinculación a los servicios de prevención del VIH, incluyendo la reducción de daños, según proceda.

A las personas que obtienen un resultado negativo y que informan haber tenido comportamiento de riesgo reciente, debe recomendarse la realización de una nueva prueba en 4 semanas. Las personas sin ningún riesgo reciente no necesitan repetir la prueba.

Para la consejería posprueba, a las personas con resultado VIH-positivo se recomienda:

- Explicar el resultado de la prueba y del diagnóstico de VIH.
- Dar tiempo a la persona para considerar los resultados y ayudar a hacer frente a las emociones que genera el resultado.
- Discutir las preocupaciones inmediatas y ayudar a la persona a decidir quién puede estar disponible para proporcionar apoyo inmediato.
- Evaluar el riesgo de violencia en la pareja y discutir posibles medidas para garantizar la seguridad física de la persona.
- Evaluar el riesgo de suicidio, depresión y otras consecuencias de salud mental de un diagnóstico de la infección por VIH.
- Proporcionar información clara sobre el tratamiento antirretroviral y sus beneficios para la salud y la reducción del riesgo de transmisión del VIH.
- La necesidad de vincularse de inmediato a un servicio de atención y tratamiento.
- Acordar una fecha y hora específica para su referencia a un servicio de atención y tratamiento de personas con VIH.
- Proporcionar información sobre cómo prevenir la transmisión del VIH.
- Proporcionar condones masculinos o femeninos y lubricantes y orientación sobre su uso.
- Discutir la posible divulgación de los resultados y los riesgos y beneficios de la divulgación, sobre todo entre las parejas y contactos.
- Ofrecer apoyo para la divulgación mutua a la pareja.
- Promover y ofrecer la prueba del VIH a las parejas sexuales, los hijos y otros miembros de la familia de la persona.
- Proporcionar referencias adicionales para la prevención, la consejería, el apoyo y otros servicios según sea apropiado.
- Dar espacio para preguntas adicionales.

Los servicios que ofrecen la prueba del VIH deben garantizar que todos los resultados y la información de los usuarios sean confidenciales. Aunque revelar la información a los compañeros, contactos sexuales, familiares que brinden apoyo y al personal de salud a menudo pueda ser beneficioso, esto solo debe hacerlo la persona que se hace la prueba o, de hacerlo otra persona, debe tener su consentimiento. Es responsabilidad ética y profesional de la persona que da los resultados de la prueba cumplir las directrices nacionales e internacionales para garantizar que los resultados sean correctos.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: WHO; 2015. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>
2. ONUSIDA. Orientaciones terminológicas de ONUSIDA – Versión revisada. Octubre de 2011. Ginebra, Suiza, 2011. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2118_terminology-guidelines_es_0.pdf

Capítulo 4

Tratamiento de la TB en personas con VIH

RECOMENDACIONES CLAVE

- Los pacientes con coinfección TB/VIH deben recibir tratamiento anti-TB por lo menos la misma duración que los pacientes de TB sin VIH. (Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia). (1)
- Los pacientes con coinfección TB/VIH deben recibir tratamiento anti-TB con cuatro medicamentos, incluida rifampicina durante al menos 6 meses. La frecuencia de administración del tratamiento anti-TB durante las fases intensiva y de continuación debe ser diaria. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (1, 2).
- En pacientes con TB pulmonar drogo-sensible con coinfección por VIH y que reciben TAR durante el tratamiento anti-TB se recomienda el esquema de tratamiento de 6 meses sobre un esquema de 8 meses o más. (Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad) (1).
- El seguimiento del tratamiento de todo paciente con TB pulmonar y VIH debe realizarse con baciloscopia, cultivo y PSD. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (3).
- A los pacientes en tratamiento anti-TB debe proveerse consejería y educación sobre la TB y la adherencia al tratamiento. (Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad) (1).

El tratamiento de la tuberculosis en personas con VIH es una prioridad una vez se hace el diagnóstico y se debe iniciar, idealmente, el mismo día del diagnóstico de TB o lo más pronto que sea posible, cualquiera sea la condición del paciente. La prontitud de su inicio determinará la disminución del riesgo de muerte en casos avanzados o con deterioro físico notable (2).

4.1 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 (1).

El personal clínico debe manejar las mismas definiciones de caso que 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 establecen diferencia entre los pacientes nuevos y los que tienen tratamiento previo. Esto permite determinar el tratamiento.

Las definiciones de caso de TB presentadas a continuación tienen base en el nivel de certeza diagnóstica y si está disponible o no la confirmación de laboratorio (4).

Caso de tuberculosis presuntiva: cualquier persona que presenta síntomas o signos sugestivos de tuberculosis (antes conocido como sospechoso de TB).

Caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado: cualquier persona que tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (Xpert® MTB/RIF y otras pruebas de biología molecular, o inmunocromatografía).

Caso de tuberculosis clínicamente diagnosticado: toda persona que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticada con TB activa por un médico u otro personal clínico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de hallazgos anómalos en a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio. Si estos casos clínicamente diagnosticados resultan tener luego bacteriología positiva (antes o después de comenzar el tratamiento), deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmados.

Los casos de tuberculosis también se clasifican de acuerdo a:

1. Sitio anatómico de la enfermedad.
2. Historia de tratamiento previo.
3. Resistencia a los medicamentos anti-TB.
4. Resultado serológico de prueba de VIH.

1. **Sitio anatómico de la enfermedad:** la importancia de definir el sitio es identificar a los casos infecciosos (TB pulmonar o laringea). En general, los esquemas de tratamiento son los mismos, independientemente del sitio de la tuberculosis. Existen excepciones que se mencionan más adelante.

TB pulmonar (TBP): cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB, que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones en los pulmones. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de TBP.

TB extrapulmonar (TBE): cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones; por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges. Las linfadenopatías tuberculosas intratorácicas (mediastínicas y/o hiliares) o derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los pulmones, constituyen un caso de TBE.

2. **Historia de tratamiento previo:** esta clasificación se centra en la historia de tratamiento previo y es independiente de la confirmación bacteriológica o localización de la enfermedad:

- ◉ **Casos nuevos** que nunca han sido tratados por TB o que han recibido medicamentos anti-TB por menos de un mes.
- ◉ **Casos previamente tratados** que han recibido un mes o más de los medicamentos anti-TB en el pasado. Se clasifican, a su vez, según el resultado de su último tratamiento anti-TB como:
 - ◊ **Recaída:** han sido tratados por TB, fueron declarados curados o con tratamiento completado al final de su más reciente tratamiento y son nuevamente diagnosticados con TB (reactivación o nueva infección).
 - ◊ **Fracaso:** han sido tratados por TB pero el tratamiento fracasó (baciloscopia o cultivo positivo al 5º mes o posterior durante el tratamiento).
 - ◊ **Pérdida en el seguimiento:** han sido tratados por TB y declarados "pérdida en el seguimiento" al final de su tratamiento más reciente (caso diagnosticado con TB pero no inició tratamiento o cuyo tratamiento fue interrumpido por un mes o más). Estos casos eran conocidos antes como *abandonos*.
 - ◊ **Otros previamente tratados:** han sido tratados por TB pero el resultado del tratamiento más reciente es desconocido o no está documentado.
- ◉ **Casos con historia desconocida de tratamiento previo** por TB que no encajan en ninguna de las categorías mencionadas.

Los casos nuevos y las recaídas son considerados casos incidentes de TB.

- 3) Resistencia a los medicamentos anti-TB:** esta clasificación es en función de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos (PSD) en muestras clínicas bacteriológicamente confirmados con *M. tuberculosis*:
- ◉ **Monorresistencia:** resistencia a solo un medicamento anti-TB de primera línea.
 - ◉ **Polirresistencia:** resistencia a más de un medicamento anti-TB de primera línea (que no sea simultáneamente a isoniacida y rifampicina).
 - ◉ **Multidrogorresistencia:** resistencia al menos a isoniacida y rifampicina.
 - ◉ **Extensamente resistente:** resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), además de tener multidrogorresistencia.
 - ◉ **Resistencia a rifampicina:** detectada utilizando métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, ya sea monorresistencia, multidrogorresistencia, polirresistencia o extensamente resistente.
- 4) Resultado de prueba serológica para VIH:** establecer el diagnóstico de coinfección TB/VIH es determinante para decidir la conducta a seguir.
- ◉ **Paciente con TB y VIH** se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que tiene un

resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de TB u otra evidencia documentada de estar recibiendo atención de VIH, con o sin TAR.

- **Paciente con TB y sin VIH** se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de la TB. Cualquier paciente con TB y sin VIH en quien luego se detecta infección por VIH debe ser reclasificado.
- **Paciente con TB y estado de VIH desconocido** se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH y sin evidencia documentada de recibir atención de VIH. Si luego se determina el estado de VIH del paciente, este debe ser reclasificado.

4.2 Esquema de tratamiento anti-TB estandarizado para personas con VIH ⁽¹⁻³⁾

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, recomiendan esquemas estandarizados de tratamiento. Para casos nuevos de TB, incluidas personas con VIH, se utilizan los medicamentos mencionados en el cuadro 8 (3).

Cuadro 8. Medicamentos anti-TB de primera línea para tratamiento en personas con VIH

Medicamento (abreviatura)	Mecanismo de acción	Potencia	Dosis diaria recomendada (mg/kg peso)	
			Promedio (rango)	Dosis máxima (mg)
Isoniacida (H)	Bactericida	Alta	5 (4-6)	300
Rifampicina (R)	Bactericida	Alta	10 (8-12)	600
Pirazinamida (Z)	Bactericida	Baja	25 (20-30)	-
Etambutol (E)	Bacteriostático	Baja	15 (15-20)	-

Existe un código estándar para los esquemas de tratamiento anti-TB. Cada medicamento tiene una abreviatura, como se muestra en el cuadro 8. Un esquema 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, significa que el tratamiento con ese medicamento es diario. Por ejemplo: 2HRZE (2 meses de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, dosis diaria) (3).

Para los casos nuevos, incluidas personas con VIH, sin resistencia a medicamentos anti-TB, el esquema estandarizado es:

2HRZE/4HR

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

En este esquema, la fase inicial o intensiva es de dos meses de duración. Se utiliza la combinación de cuatro medicamentos (HRZE) que eliminan 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, de cuatro meses de duración, se utilizan dos medicamentos (HR) con el fin de eliminar a los bacilos en división intermitente (1-3).

Se recomienda la administración de estos medicamentos en presentaciones a dosis fijas combinadas (DFC) para cada una de las fases (1, 3).

Tanto en la primera como en la segunda fase del tratamiento anti-TB, se recomienda la administración **diaria** de la medicación en personas con VIH (lo ideal es los 7 días de la semana, pero desde el punto de vista operativo, 5 o 6 se considera aceptable). Todas las ingestas de medicamentos deben ser directamente observadas por el personal de salud o una persona capacitada para tal fin, lo que se denomina tratamiento directamente observado (TDO). En casos de coinfección TB/VIH, no se recomienda la administración trisemanal del tratamiento (1, 2, 5).

Para casos de recaídas o pérdida al seguimiento tratados antes por un único episodio, se debe iniciar el esquema estandarizado para casos nuevos hasta que se obtenga el resultado de la PSD. En los casos con sospecha o riesgo de tuberculosis drogorresistente (TB-DR), el esquema de tratamiento dependerá de la PSD y se describe en el capítulo 6.

4.3 Consideraciones de tratamiento en casos especiales

En casos excepcionales de TBE con riesgo grave de discapacidad y de difícil evaluación de respuesta al tratamiento (tuberculosis ósea o articular) o con alto riesgo de mortalidad (tuberculosis del sistema nervioso central), la segunda fase del tratamiento anti-TB podría prolongarse hasta completar 9 a 12 meses de tratamiento, respectivamente, según algunos expertos (3, 5).

El tratamiento anti-TB en la tuberculosis meníngea debe iniciarse tan pronto como las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el LCR sugieran meningitis tuberculosa. El retraso del tratamiento se asocia con mayor mortalidad. Aunque puede obtenerse curación con 6 meses de tratamiento anti-TB con o sin VIH, existe la recomendación de prolongarlo hasta cumplir entre 9 y 12 meses, dado el riesgo 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 (1 mg/kg/día) o dexametasona (0,3 a 0,4 mg/kg/día), que pueden ser gradualmente reducidos después de una a dos semanas de acuerdo con los síntomas y ser descontinuados a las 4 a 6 semanas de iniciados. Debido a las similitudes clínicas y de LCR con la meningitis por criptococo, así como las dificultades diagnósticas ya mencionadas, debe siempre descartarse la meningitis por criptococo en estos pacientes (6).

En casos de pericarditis tuberculosa en sitios remotos, se puede iniciar el tratamiento anti-TB con base en la historia y el examen físico. Este puede salvarle la vida al paciente. Aunque el tratamiento empírico con esteroides y medicamentos anti-TB suele resolver los síntomas, el tratamiento definitivo incluye una pericardiectomía para evitar la aparición posterior de una pericarditis constrictiva por la cicatrización (6).

4.4 Seguimiento del tratamiento anti-TB

Todos los pacientes con TB deben ser monitoreados para evaluar la respuesta al tratamiento. El peso corporal debe ser registrado cada mes y las dosis de medicamentos deben ajustarse a los cambios que se produzcan. Debe instruirse a todos los pacientes para que reporten persistencia o reaparición de los síntomas de TB (incluida la pérdida de peso), síntomas de efectos adversos o interrupciones de tratamiento. En los pacientes con TBE, 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 (3).

4.4.1 Evaluación de la respuesta al tratamiento (3)

En todas las personas con VIH se debe realizar al inicio del tratamiento anti-TB cultivo y PSD. En los pacientes nuevos con TB pulmonar debe realizarse una baciloscopia de control al finalizar la fase inicial o intensiva de tratamiento (segundo mes). Cuando la baciloscopia es negativa, el paciente nuevo pasa a la segunda fase y es monitoreado con nuevas baciloscopias al final del quinto y sexto mes de tratamiento. De ser posible, se deben realizar baciloscopias mensuales. Cuando el resultado es positivo al final del segundo mes de tratamiento, se debe prolongar la primera fase hasta obtener el resultado de la PSD y, según el resultado, pasar a segunda fase o cambiar el tratamiento. Si el resultado es compatible con TB-MDR, se excluye del grupo de pacientes de TB sensible y se registra como un caso nuevo de TB-MDR. Además, se deben analizar las posibles causas de la persistencia en esa positividad, entre las que se cuentan las siguientes:

- La fase inicial de tratamiento fue pobremente supervisada y como resultado la adherencia del paciente tampoco fue buena.
- Las dosis de medicamentos fueron inferiores a lo recomendado.
- El paciente tenía cavidades pulmonares extensas 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 microscopia.
- El paciente tiene tuberculosis drogoresistente que no está respondiendo a tratamiento con medicamentos de primera línea.
- Medicamentos de calidad dudosa.

Cuando la baciloscopia al final del quinto o sexto mes es positiva, debe solicitarse cultivo y PSD y se clasifica como un fracaso de tratamiento (figura 2). Según el resultado, se realiza un cambio de tratamiento (véase el Capítulo 6).

Figura 2. Monitoreo de tratamiento anti-TB en pacientes nuevos con TB pulmonar y VIH

Meses de tratamiento					
1	2	3	4	5	6
[=====]		[-----]			
En el inicio realizar cultivo y PSD	● Si BK+ realizar cultivo y PSD			●* Si BK+ realizar cultivo y PSD**	●* Si BK+ realizar cultivo y PSD**

Referencias:

[=====] Primera fase o intensiva (HRZE)

[-----] Segunda fase o de continuación (HR)

● Baciloscopia (BK)

BK+ Baciloscopia positiva

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

** BK o cultivo positivos 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.

4.4.2. Categorías de pacientes con TB según resultado de tratamiento (4)

Todos los pacientes con diagnóstico de TB, con excepción de los que tienen drogoresistencia, se clasifican según el resultado del tratamiento en los siguientes siete grupos:

Curado: paciente con TB pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en un control previo.

Tratamiento completado: paciente con TB que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que muestre que la baciloscopia o el cultivo del último mes de tratamiento y al menos en un control previo fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron, o porque los resultados no están disponibles.

Fracaso de tratamiento: paciente con TB cuya baciloscopia o cultivo de esputo son positivos en el 5º mes o posteriormente durante el tratamiento.

Fallecido: paciente con TB que fallece por cualquier razón antes de comenzar o durante el tratamiento.

Pérdida en el seguimiento: paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante un mes o más.

No evaluado: paciente con TB a quien no se le ha asignado un resultado de tratamiento. Incluye los casos "transferidos" a otra unidad de tratamiento. También se incluyen en este grupo los casos cuyo resultado del tratamiento se desconoce.

Tratamiento exitoso: la sumatoria de pacientes curados y aquellos con tratamientos completados.

4.5 Identificación y manejo de los efectos adversos de los medicamentos anti-TB

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

Los efectos adversos de los medicamentos pueden prevenirse cuando el médico los conoce y está al tanto de las patologías o condiciones de base del paciente (VIH, alcoholismo, diabetes, insuficiencia renal, embarazo). 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 (3, 6).

4.5.1 Principales efectos adversos del tratamiento anti-TB (3, 6)

Los medicamentos anti-TB causan diferentes efectos adversos, algunos comunes y otros ocasionales (cuadro 9). Se clasifican en efectos adversos menores y mayores según la gravedad de los síntomas (cuadro 10). Los efectos adversos menores deben ser manejados con información, medidas específicas y motivación, que conduzcan a completar el tratamiento. En estos casos, se debe continuar con la administración de medicamentos anti-TB y revisar las dosis. Los efectos adversos mayores deben llevar a la interrupción inmediata del medicamento bajo sospecha y a manejo hospitalario.

Cuadro 9. Efectos adversos de los medicamentos anti-TB

Medicamento	Efectos adversos comunes	Efectos adversos ocasionales
Isoniacida	Neuropatía periférica Hepatitis (> 40 años) Somnolencia o letargia	Convulsiones Dolor articular Exantema Reacciones lupoides Pelagra Agranulocitosis Psicosis aguda
Rifampicina	Gastrointestinales: anorexia, náusea, vómitos Dolor abdominal Hepatitis Disminución de la efectividad de los anticonceptivos orales	Insuficiencia renal Trombocitopenia Síndrome tipo influenza Colitis pseudomembranosa Osteomalacia Anemia hemolítica Choque Exantema
Pirazinamida	Artralgias Hepatitis	Síntomas gastrointestinales Exantema Anemia sideroblástica
Estreptomina	Ototoxicidad y daño al nervio vestibular (también al feto) Nefrotoxicidad	Exantema
Etambutol	Neuritis óptica	Exantema Artralgias Neuropatía periférica
Rifabutina	Neutropenia Leucopenia Aumento de las enzimas hepáticas Erupciones cutáneas Molestias gastrointestinales	Uveítis

Cuadro 10. Manejo de efectos adversos de los medicamentos anti-TB con base en los signos o síntomas

Efectos adversos	Medicamento(s) probablemente responsable	Manejo
Signos o síntomas menores		
Anorexia, náuseas, dolor abdominal	Pirazinamida Rifampicina Isoniacida	Dar las tabletas con comidas pequeñas o por la noche antes de acostarse. Aconsejar al paciente que ingiera las tabletas 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 esteroideos o acetaminofén
Neuropatía con sensación de hormigueo, urente, o adormecimiento en las manos o pies	Isoniacida	Dar piridoxina (50-75 mg/día)
Somnolencia	Isoniacida	Explicar al paciente. Dar las tabletas antes de acostarse.
Orina roja o naranja	Rifampicina	Explicar al paciente. Antes del tratamiento debe informarse al paciente que esto puede suceder y es normal.
Signos o síntomas mayores		
Exantema con o sin prurito	Estreptomicina Pirazinamida Rifampicina Isoniacida	Descontinuar todos los medicamentos
Hipoacusia	Estreptomicina	Descontinuar el medicamento
Mareos (vértigo y nistagmus)	Estreptomicina	Descontinuar el medicamento
Ictericia (excluidas otras causas) y 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 solicitar en forma urgente pruebas de función hepática

Efectos adversos	Medicamento(s) probablemente responsable	Manejo
Signos o síntomas mayores		
Trastornos visuales (excluir otras causas)	Etambutol	Descontinuar el medicamento
Choque, púrpura e insuficiencia renal aguda	Rifampicina	Descontinuar el medicamento y no volver a utilizarlo
Disminución de diuresis	Estreptomicina	Descontinuar el medicamento
Artralgias	Rifabutina	Descontinuar el medicamento

4.5.2 Manejo de la hepatitis medicamentosa (3, 6)

Quando se sospecha una hepatitis por tratamiento anti-TB es importante descartar otras posibles causas como una hepatitis viral aguda, sobre todo en personas con VIH. La ictericia no debe tomarse como prueba de hepatitis, ya que un medicamento como la rifampicina puede causar ictericia colestásica asintomática. Siempre deben realizarse pruebas de función hepática: en el caso 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 en la persona con VIH hay otras razones que pueden explicar las elevaciones discretas de las aminotransferasas, como son algunas infecciones oportunistas y los medicamentos para su tratamiento.

La mayoría de los medicamentos anti-TB pueden producir hepatotoxicidad, los más frecuentes son la isoniacida, la rifampicina y la pirazinamida. En caso de hepatitis medicamentosa, evidenciada por un aumento de las pruebas de función hepática a niveles más de cinco veces el rango superior de lo normal, los medicamentos deben interrumpirse hasta que los resultados de estas pruebas hayan revertido a lo normal. Cuando no es posible realizar las pruebas de función hepática, se recomienda esperar aproximadamente dos semanas después de la desaparición de la ictericia para reiniciar el tratamiento. En la mayoría de los casos, el paciente puede reiniciar el mismo esquema inicial sin que retorne la hepatitis.

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

En personas gravemente enfermas con tuberculosis y hepatitis medicamentosa, incluidos aquellos con VIH, deben recibir dos o más medicamentos de los menos

hepatotóxicos, como estreptomycin y etambutol. Una vez resuelta la hepatitis, se debe reiniciar el tratamiento usual, comenzando con el menos hepatotóxico.

4.6 Manejo de las reacciones alérgicas ^(3, 6)

Es importante establecer si algunas reacciones como el prurito y exantema no estaban presentes antes de comenzar el tratamiento anti-TB, 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 se excluyen otras causas obvias, se pueden usar antihistamínicos al mismo tiempo que se continúa el tratamiento anti-TB y se observa al paciente estrechamente. Si se desarrolla exantema, es necesario detener el tratamiento anti-TB y esperar a que el problema cutáneo se resuelva.

En el cuadro 11 se muestra el abordaje estándar para la reintroducción de los medicamentos anti-TB cuando se desconoce el medicamento responsable, con el fin de identificarlo.

Cuadro 11. Reintroducción secuencial de los medicamentos anti-TB después de la aparición de reacciones cutáneas

Medicamento	Dosis de prueba		
	Día 1	Día 2	Día 3
Isoniacida	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicina	75 mg	300 mg	Dosis plena
Pirazinamida	250 mg	1g	Dosis plena
Etambutol	100 mg	500 mg	Dosis plena

La dosis de prueba comienza con la isoniácida, el medicamento anti-TB menos probable de ser responsable de la reacción cutánea. La pequeña dosis inicial permite una reacción menos grave que la dosis plena. Se repite el procedimiento añadiendo un medicamento a la vez, hasta que la reacción después de añadir un medicamento particular permita identificar el medicamento responsable.

Si el medicamento responsable de la reacción es la pirazinamida o el etambutol, hay que reanudar el tratamiento anti-TB sin el medicamento causante. De ser posible, hay que reemplazar el medicamento con otro medicamento anti-TB que sea efectivo y en consulta previa con un especialista. Si el evento adverso requiere el cambio de más de un medicamento, el caso se debe declarar como fracaso y una vez superado el evento se inicia un nuevo tratamiento.

Rara vez los pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad a los dos medicamentos más potentes contra la tuberculosis: la isoniácida y rifampicina,

que son la columna vertebral del tratamiento acortado. La desensibilización en los pacientes con la coinfección TB/VIH que desarrollan reacciones de hipersensibilidad necesita ser considerada pero con cuidado, debido al riesgo de toxicidad grave. El siguiente método puede ser usado para la desensibilización con apoyo de un especialista:

- a. Empezar la desensibilización con la décima parte de la dosis normal.
- b. Incrementar 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 esquema de tratamiento usual. Si es posible, durante la desensibilización hay que administrar dos medicamentos que el paciente no haya tomado antes. Esto tiene el fin de evitar el riesgo de desarrollo de resistencia a los medicamentos mientras se realiza la desensibilización.

4.7 Tratamiento anti-TB en pacientes con comorbilidades adicionales ^(3, 6)

4.7.1 Tratamiento del paciente con enfermedad hepática previa

Las personas portadoras de virus de la hepatitis, historia de hepatitis aguda y consumo excesivo de alcohol pueden recibir el esquema de tratamiento anti-TB habitual, siempre y cuando no haya evidencia de enfermedad hepática crónica descompensada. En los pacientes con enfermedad hepática inestable o avanzada, deben solicitarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Cuando la enzima alanino aminotransferasa (ALT) está elevada más de tres veces su valor normal antes de empezar el tratamiento, es necesario consultar con un experto para considerar el esquemas de tratamiento a seguir y realizar un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio.

4.7.2 Tratamiento del paciente con insuficiencia renal

El esquema de tratamiento inicial en el paciente con insuficiencia renal grave es con isoniacida, pirazinamida, rifampicina y etambutol seguido por 4 meses de isoniacida y rifampicina. La isoniacida y rifampicina se eliminan 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 al riesgo incrementado de nefrotoxicidad y ototoxicidad, los pacientes con insuficiencia renal deben evitar la estreptomina. Si es indispensable utilizar la estreptomina, debe indicarse en dosis de 15mg/kg/día, dos o tres veces por semana, con un máximo de 1 g.

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

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Guidelines for the Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis and Patient Care. Ginebra: WHO; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf?ua=1>
2. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – Recommendations for a Public Health Approach. Second Edition, 2016.. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
3. World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis Guidelines. 4° ed., 2010. Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/9789241547833/en/>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis - Revisión 2013 (actualizado en diciembre de 2014). Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH - Guías para programas nacionales y otros interesados directos, 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/
6. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ª edición. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2011. Disponible en: <http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/tuberculosis>

Capítulo 5

Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con TB

RECOMENDACIONES CLAVE

- Todo paciente con TB infectado con VIH debe recibir tratamiento antirretroviral (TAR) independientemente del recuento de CD4. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (1, 2).
- El tratamiento anti-TB debe iniciarse primero. El TAR comenzará lo antes posible, dentro de las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento anti-TB. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (2).
- Se recomienda la terapia antirretroviral para todos los pacientes con VIH y TB resistente a medicamentos que requieran el uso de antituberculosos de segunda línea, independientemente del recuento de células CD4, tan pronto como sea posible dentro de las 8 semanas siguientes al inicio del tratamiento anti-TB. (Recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad) (1, 2).
- Todo paciente con TB e infección por VIH con inmunosupresión grave (recuento de CD4 < 50/mm³) debe recibir TAR en un plazo máximo de 2 semanas después del inicio del tratamiento anti-TB. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (2).
- En las personas con coinfección TB/VIH que inicien TAR, el esquema de primera línea recomendado es TDF + 3TC (or FTC) + EFV en combinación de dosis fija (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) (1).

Las recomendaciones presentadas en este capítulo se basan en el documento de directrices unificadas de la OMS sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH de 2016 (1).

5.1 Tratamiento antirretroviral en pacientes con coinfección TB/VIH

5.1.1 Generalidades del tratamiento antirretroviral

La terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART, por sus siglas en inglés, de Highly Active Antiretroviral Therapy) fue introducida en 1996 y consiste en una combinación de por lo menos tres medicamentos antirretrovirales (ARV). La combinación de

medicamentos de diferentes clases y mecanismos de acción de inhibición de la replicación viral proporciona eficacia y disminuye el riesgo de resistencia a los medicamentos. El tratamiento antirretroviral (TAR) es de por vida y es muy efectivo, ya que logra reducciones notables de la morbilidad y la mortalidad en personas con VIH. Esto lo consigue mediante dos mecanismos: La disminución de la carga viral a niveles indetectables (e.g., <50 copias/mm³), lo cual a su vez permite la restauración paulatina del sistema inmunológico (aumento de linfocitos CD4).

En la actualidad, los ARV se clasifican en cinco grupos terapéuticos según su mecanismo de acción (cuadro 12) (3):

1. Inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la retrotranscriptasa (INRT e INtRT, respectivamente).
2. Inhibidores no nucleósidos de la retrotranscriptasa (INNRT).
3. Inhibidores de la proteasa (IP).
4. Inhibidores de fusión y entrada (IF y IE).
5. Inhibidores de la integrasa (INSTI).

Cuadro 12. Clasificación de los antirretrovirales según su mecanismo de acción

INRT/INtRT	INNRT	IP	IF/IE	INSTI
Abacavir (ABC)	Efavirenz (EFV)	Lopinavir (LPV)	Enfuvirtida (T20)	Dolutegravir (DTG)
Didanosina (ddI)	Etravirina (ETV)	Ritonavir (RTV o r)	Maraviroc (MVC)	Raltegravir (RAL)
Emtricitabina (FTC)	Nevirapina (NVP)	Saquinavir (SQV)		
Lamivudina (3TC)				
Tenofovir (TDF)				
Zidovudina (AZT)				

Nota: el listado completo de los medicamentos ARV precalificados por la Organización Mundial de la Salud se puede consultar en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

Desde el 2015, la OMS recomienda iniciar la administración de TAR a todas las personas (adultos y adolescentes) con infección por VIH, cualquiera sea el estadio de su enfermedad y del recuento de CD4. Para el inicio del TAR se recomienda el uso de regímenes simplificados, menos tóxicos y más prácticos y, en lo posible, en combinación a dosis fija. En el cuadro 13 se presentan los esquemas preferidos y alternativos recomendados por la OMS para el inicio del tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes (1).

Cuadro 13. Tratamientos antirretrovirales recomendados en adultos y adolescentes

TAR de primera línea	Esquemas de primera línea preferidos	Esquemas de primera línea alternativos ¹
Adultos (incluidos los adultos con tuberculosis o coinfección por virus de la hepatitis B)	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG ² TDF + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{2,3} TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Mujeres embarazadas o que amamantan	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Adolescentes	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF (o ABC) + 3TC (or FTC) + DTG ² TDF (o ABC) + 3TC (or FTC) + EFV ₄₀₀ ^{2,3} TDF (o ABC) + 3TC (or FTC) + NVP

TAR, tratamiento antirretroviral.

¹ En casos especiales, puede usarse ABC o inhibidores de la proteasa reforzados (ATV/r, DRV/r, LPV/r).

² Aún no se dispone de datos acerca de la inocuidad y eficacia de DTG y EFV400, cuando se administran a mujeres embarazadas, personas con coinfección HIV/TB y niños y adolescentes menores de 12 años de edad.

³ EFV en dosis diaria más baja (400 mg).

Durante el TAR 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 determinaciones periódicas del conteo de linfocitos CD4 y carga viral. Después del inicio de los ARV se recomienda monitorear la carga viral a los 6 y 12 meses, y por lo menos una vez al año una vez se alcance la supresión completa de la carga viral.

La carga viral es el método de monitoreo preferido para detectar y confirmar el fracaso del tratamiento. El fracaso del tratamiento se define por una carga viral mayor de 1 000 copias/mL confirmada en dos mediciones consecutivas, después de al menos 6 meses de TAR y en ausencia de problemas de adherencia al tratamiento. En caso de fracaso terapéutico, se hace necesario cambiar el esquema terapéutico. En el cuadro 14 se presentan los esquemas de segunda y tercera línea recomendados según población y esquema de primera línea al momento del fracaso terapéutico (1).

Cuadro 14. Esquemas de tratamiento antirretroviral de segunda y tercera línea según población destinataria y esquema de primera línea

Población	Esquema de 1ª línea	Esquema de 2ª línea	Esquema de 3ª línea
Adultos	2 INRT + EFV	2 INRT + ATV/r o LPV/r o DRV/r	DRV/r + DTG (or RAL) ± 1–2 INRT
	2 INRT + DTG	2 INRT + ATV/r o LPV/r 2 INRT + DRV/r	DRV/r + 2 INRT ± INNRT Esquema optimizado con base en genotipificación
Mujeres embarazadas o que amamantan	2 INRT + EFV	2 INRT + ATV/r o LPV/r 2 INRT + DRV/r	DRV/r + DTG (o RAL) ± 1–2 INRT

2 INRT, combinación de 2 medicamentos inhibidores nucleósido de la retrotranscriptasa.

En el cuadro 15 se presentan las dosis diarias de los antirretrovirales recomendados como parte del TAR (3).

Cuadro 15. Dosis diaria de antirretrovirales para adultos con infección por VIH

Medicamento	Dosis oral
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INRT)	
Abacavir (ABC)	300 mg c/12 h o 600 mg/24 h
Didanosina (ddl)	250 mg/24 h (< 60 kg) o 400 mg/24 h (> 60 kg)
Emtricitabina (FTC)	200 mg/día
Lamivudina (3TC)	150 mg c/12 h o 300 mg/24 h
Zidovudina (AZT)	300 mg c/12 h
Inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa (INRT)	
Tenofovir (TDF)	300 mg/día
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNRT)	
Efavirenz (EFV) ¹	600 mg/día (antes de dormir)
Etravirina (ETV)	200 mg c/12 h
Nevirapina (NVP)	200 mg c/12 h ²
Inhibidores de la proteasa (IP)	
Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)	400/100 mg c/12 h ³
Atazanavir (ATV)/RTV	300 mg/día + RTV 100 mg/día
Saquinavir (SQV)/RTV	1 000 mg c/12 h + RTV 100 mg c/12 h
Darunavir (DRV)/RTV	800 mg + 100 mg/día 600 mg + 100 mg c/12 h (en pacientes con exposición previa a IP)

Medicamento	Dosis oral
Inhibidores de la integrasa	
Raltegravir (RAL)	400 mg c/12 h
Dolutegravir (DTG)	50 mg/día
Inhibidor de la entrada/fusión	
Maraviroc (MVC)	150 mg c/12 h ⁴
Enfuvirtide (T 20)	90 mg (1 mL) c/12 h (por víasubcutánea)

¹ Puede administrarse con o sin comida, pero no con comidas grasas.

² Iniciar con la mitad de la dosis las dos primeras semanas.

³ En personas con coinfección TB/VIH y en tratamiento anti-TB con rifampicina puede considerarse la administración de LPV/r con dosis ajustada, -reforzada de RTV (LPV/r 400 mg/400 mg dos veces por día) o duplicar la dosis diaria de LPV/r (LPV/r 800 mg/200 mg dos veces por día).

⁴ Utilizar solo cuando se confirma que el virus tiene tropismo R5.

5.1.2 Tratamiento antirretroviral en pacientes con TB

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, se recomienda:

- Iniciar ARV en todas las personas con VIH con tuberculosis activa, independientemente de sus niveles de linfocitos CD4. Los pacientes TB/VIH y con TB-MDR también deberán iniciar TAR independientemente del recuento de 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. Los pacientes TB/VIH con inmunosupresión grave (recuento de CD4 < 50/mm³) deberán recibir TAR en el plazo de 2 semanas después 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 anti-TB.

Cuando se difiere el TAR, solo se debe hacer el tiempo suficiente para que el paciente se adapte al tratamiento anti-TB.

El tratamiento antirretroviral y su seguimiento en la persona con VIH y tuberculosis no varían significativamente del de aquellas sin TB. Al no haber interacciones significativas entre los INRT e INRT con los medicamentos anti-TB, incluyendo la rifampicina, el TAR se construye de la misma manera. En el caso de los INNRT, 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 nevirapina pueden usarse en su dosis convencional; no obstante, dado el riesgo de hepatotoxicidad de la nevirapina, esta solo se recomienda cuando el efavirenz no es una opción.

En las personas con coinfección TB/VIH, el esquema de primera línea recomendado es:

TDF + 3TC (o FTC) + EFV

En personas con coinfección TB/VIH en tratamiento anti-TB con contraindicación o eventos adversos asociados a TDF, es posible realizar la sustitución de TDF/3TC o TDF/FTC por otra combinación de 2 INRT (ej. AZT/3TC o ABC/3TC o ABC/FTC).

En personas con contraindicación, toxicidad o intolerancia a EFV, o que están tomando o necesitan empezar un esquema de TAR de segunda o tercera línea, la prescripción del TAR requiere un enfoque individualizado por un profesional con amplia experiencia en el uso de antirretrovirales y sus interacciones farmacológicas con los medicamentos anti-TB. Los medicamentos anti-TB, en particular la rifampicina, pueden tener interacciones farmacológicas con los IP y los INSTI y es importante siempre tener en cuenta el riesgo de interacciones y la necesidad de ajustes posológicos necesarios (véase la sección 5.2.2 sobre interacciones entre ARV y medicamentos anti-TB y su manejo).

5.2 Efectos adversos de los ARV e interacciones con medicamentos anti-TB

5.2.1 Efectos adversos de los ARV

Todos los ARV tienen efectos adversos y son potencialmente tóxicos. 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. Los efectos adversos más comunes de los ARV son variados y se presentan en el cuadro 16 (1). Los ARV causantes de estos efectos y las recomendaciones de su manejo se resumen en el cuadro 17 (1).

Cuadro 16. Efectos adversos comunes de los ARV

Efecto adverso	ARV causante y síntomas y signos
Gastrointestinales	Prácticamente todos los ARV pueden producir náusea, diarrea y vómitos
Toxicidad hematológica	Supresión de la médula ósea (anemia, neutropenia), en general asociada al AZT
Disfunción mitocondrial	Principalmente por todos los INRT (con más frecuencia d4T, ddI) e incluye acidosis láctica, toxicidad hepática, pancreatitis, neuropatía periférica, lipoatrofia y miopatía
Toxicidad hepática	En el grupo de los INNRT: NVP En el grupo de los IP: RTV y DRV En el grupo de los inhibidores de entrada o fusión: MVC Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis pueden ocurrir en coinfectados con HBV que descontinúan 3TC, FTC o TDF ATV puede producir hiperbilirrubinemia indirecta asintomática

Efecto adverso	ARV causante y síntomas y signos
Toxicidad renal	Nefrolitiasis (raramente con ATV) Disfunción tubular renal asociada a TDF
Otras anormalidades 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 INNRT incluyendo ETV, aunque también se presentan con algunos INRT, como el ABC. Algunos IP como el DRV pueden producir exantemas y deben usarse con precaución en personas alérgicas a las sulfamidas.

Cuadro 17. Manejo recomendado de los efectos adversos de los ARV

Efectos adversos	ARV involucrados	Recomendaciones
Pancreatitis aguda	Neuropatía periférica Hepatitis (> 40 años) Somnolencia o letargia	Convulsiones Dolor articular Exantema Reacciones lupoides Pelagra Agranulocitosis Psicosis aguda
Diarrea	ddl LPV/r SQV/r	Suele ser autolimitada, se indica tratamiento sintomático
Erupciones de la piel (leves a graves, incluyen síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica)	NVP Con menor frecuencia: EFV ETV DRV/r	Leve: antihistamínicos Moderada (sin compromiso de mucosas): cambiar NVP por EFV Moderada (con compromiso de mucosas) o grave: suspender tratamiento con ARV y después de la resolución reanudar con 3 INRT o 2 INRT+IP
Dislipidemia e hiperglicemia	IP	Reemplazar el IP sospechoso por un IP con menos riesgo metabólico: ATV Dieta Ejercicio Considerar hipolipemiantes
Intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal)	Todos los ARV. Menos frecuentes: 3TC, FTC, ABC	Autolimitada Tratamiento sintomático

Efectos adversos	ARV involucrados	Recomendaciones
Toxicidad hematológica (anemia y leucopenia)	AZT	Transfusiones Reemplazar con TDF o ABC
Hiperbilirrubinemia	ATV	Monitorizar Reemplazar con otro IP
Reacción de hipersensibilidad con fiebre y síntomas respiratorios	ABC. Menos frecuente: ETV,T20	Descontinuar el ABC y NO REINICIAR Reemplazar el medicamento
Acidosis láctica	Todos los INRT (particularmente ddl)	Descontinuar el tratamiento con ARV Tratamiento de soporte Reemplazar el o los INRT involucrados por ABC, TDF o 3TC
Lipoatrofia y lipodistrofia	Todos los INRT Inhibidores de proteasa	Reemplazo temprano con TDF o ABC Ejercicio y cirugía Consejería
Neuropsiquiátricos: insomnio, somnolencia, depresión, conductual y cambios de personalidad	EFV	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	ddl	Tratamiento sintomático Considerar reemplazo con AZT, TDF o ABC

En un paciente que está en TAR es también importante que se consideren explicaciones alternativas para los efectos adversos tales como:

- Enfermedad concomitante (hepatitis viral, malaria, etc.).
- Reacción a otros medicamentos que no son los ARV (hepatitis inducida por isoniácida, anemia por el trimetoprim/sulfametoxazol [cotrimoxazol], entre otros).

5.2.2 Interacciones entre ARV y medicamentos anti-TB

Las interacciones potenciales entre medicamentos pueden resultar en:

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

Las interacciones entre estos medicamentos generan efectos adversos siendo los más comunes entre los ARV de primera línea y los medicamentos anti-TB (cuadro 18).

Cuadro 18. Efectos adversos comunes asociados al uso de los ARV de primera línea y medicamentos anti-TB

Efectos adversos	ARV de primera línea	Anti-TB
Exantema	NVP EFV ABC (parte de la reacción de hipersensibilidad)	Convulsiones Dolor articular Exantema Reacciones lupoides Pelagra Agranulocitosis Psicosis aguda
Neuropatía periférica	ddl	Isoniacida
Insuficiencia renal	TDF	Estreptomina Rifampicina Etambutol
Hepatitis	NVP	Isoniacida Rifampicina Pirazinamida

La rifampicina induce la actividad del citocromo P450, un sistema enzimático hepático que metaboliza los IP y INSTI, así disminuye sus niveles séricos de manera significativa y compromete la efectividad del TAR. Los INNRT son metabolizados en menor grado. Tanto los IP como los INNRT pueden también afectar este mismo sistema enzimático y aumentar los niveles de rifampicina, lo que incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. La rifampicina es un potente inductor de las enzimas del sistema del citocromo P-450, por lo que disminuye en un 75-90% las concentraciones plasmáticas de las dosis estándares de IP/r y INSTI. Por ello, el uso simultáneo de rifampicina e IP/r o INSTI a dosis estándares está contraindicado.

Una opción es el reemplazo de rifampicina por rifabutina, si se encuentra disponible. La dosis de rifabutina en presencia de IP/r es de 150 mg una vez al día. El uso de etravirina y rifabutina está contraindicado (El uso concomitante reduce la concentración plasmática de la etravirina en un 37%). No hay interacciones significativas entre rifabutina e INSTI. Los efectos adversos más comunes asociados a la rifabutina son neutropenia, leucopenia, aumento de las enzimas hepáticas, erupciones cutáneas, molestias gastrointestinales y, con menor frecuencia, uveítis. La administración de rifabutina con ARV debe realizarse bajo supervisión estricta.

En el cuadro 19 se presenta un resumen de las opciones terapéuticas para los regímenes de TAR en pacientes coinfectados en tratamiento anti-TB con rifabutina o rifampicina y con contraindicación, toxicidad o intolerancia a EFV, o que están tomando o necesitan empezar un TAR de segunda línea (1, 4, 5).²

² Más informaciones sobre interacciones farmacológicas entre medicamentos anti-TB y ARVs se encuentran en: www.hiv-druginteractions.org o www.interaccionesshiv.com

Cuadro 19. Esquemas de elección de segunda línea en pacientes con coinfección TB/VIH

Tratamiento anti-TB	Dosis recomendada de ARV	Comentarios
Tratamiento anti-TB con rifampicina ¹	Usar la misma base de INRT recomendados para adultos, asociada a: - RAL 800 mg c/12 h ^{2,3} - LPV/r 400 mg/400 mg c/12 h - LPV/r 800 mg/200 mg c/12 h	La rifampicina disminuye significativamente los niveles de los IP e INSTI, lo cual limita las opciones.
Tratamiento anti-TB con rifabutin	Mismos esquemas recomendados en adultos sin coinfección (cuadro 14)	No hay diferencia en eficacia entre rifabutin y rifampicina. La rifabutin presenta menos interacciones con IP reforzados con bajas dosis de RTV, permitiendo dosis estándares de estos últimos.

¹ El DTG (50 mg c/12 h) puede ser otra opción terapéutica; sin embargo, aún no se dispone de suficientes evidencias de estudios clínicos acerca de su inocuidad y eficacia en personas con coinfección HIV/TB en tratamiento con rifampicina.

² Referencia: http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/recommendations02.htm

³ En el estudio clínico ANRS 12 180 Reflate TB no se ha observado diferencia estadísticamente significativa en términos de seguridad y eficacia entre el uso de esquemas con RAL 800 mg c/12 h y RAL 400 mg c/12 h en personas con coinfección HIV/TB en tratamiento con rifampicina. En: Grinsztejn et al. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):459-67).

La isoniacida puede causar neuropatía periférica. Los INRT, estavudina (d4T) y didanosina (ddl), aunque ya no estén recomendados para el TAR, 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 INRT.

Cuando se consideran las modificaciones del tratamiento anti-TB debido a toxicidad, se debe recordar que el tratamiento anti-TB es la prioridad a corto plazo por encima del TAR y que, además, tiene opciones más limitadas.

5.3 Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) es una reacción inflamatoria que puede ocurrir cuando el sistema inmunitario de una persona con VIH mejora con TAR. Puede manifestarse varias semanas después de iniciado el tratamiento, 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 inmunitario debilitado y que ahora es blanco de una respuesta inmunitaria robustecida. Estos eventos pueden ser

interpretados de manera errónea como un fracaso del TAR. Debido al aumento de los linfocitos CD4, las manifestaciones clínicas del SIRI dependen de la reacción inmunológica a la carga antigénica de una infección oportunista asociada. 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. En pacientes con meningitis por *C. neoformans* que no hayan iniciado el TAR, este debe ser diferido por lo menos hasta concluir la inducción (2 semanas) o hasta concluir el tratamiento antifúngico completo (10 semanas). Esto se debe a que, en los pacientes con meningitis por criptococo, el SIRI puede ser particularmente grave y potencial mortal.

El SIRI ocurre típicamente dentro de las dos a doce semanas del inicio de la terapia antirretroviral, aunque puede presentarse más tarde. La incidencia estimada del SIRI es del 10% entre todos los pacientes que inician TAR y hasta del 25% en aquellos que inician el TAR con recuentos de linfocitos CD4 menores a 50/mm³.

El SIRI se presenta hasta en una tercera parte de las personas con VIH y tuberculosis que inician TAR y, en general, lo hace dentro de los tres meses de iniciado el tratamiento. El SIRI asociado a tuberculosis se presenta con fiebre, aumento de tamaño de adenopatía preexistente, aparición de nuevas y dolor o síntomas respiratorios. Pueden producirse reacciones graves como la compresión traqueal causada por una adenopatía masiva o insuficiencia respiratoria, que requerirán soporte y corticoesteroides.

Las condiciones más frecuentemente asociadas al SIRI son:

- Inicio de TAR cerca del momento del diagnóstico de la infección oportunista.
- No haber estado expuesto a los ARV al diagnosticarse la infección oportunista.
- El inicio del TAR con un recuento de linfocitos CD4 < 50/mm³.
- Una disminución rápida en los niveles de ARN del VIH-1 en respuesta al TAR.
- El incremento acelerado de linfocitos CD4.

El manejo del SIRI incluye:

- El tratamiento de la infección oportunista a fin de disminuir la carga antigénica.
- La continuación del TAR.
- El uso de antiinflamatorios o corticoesteroides.

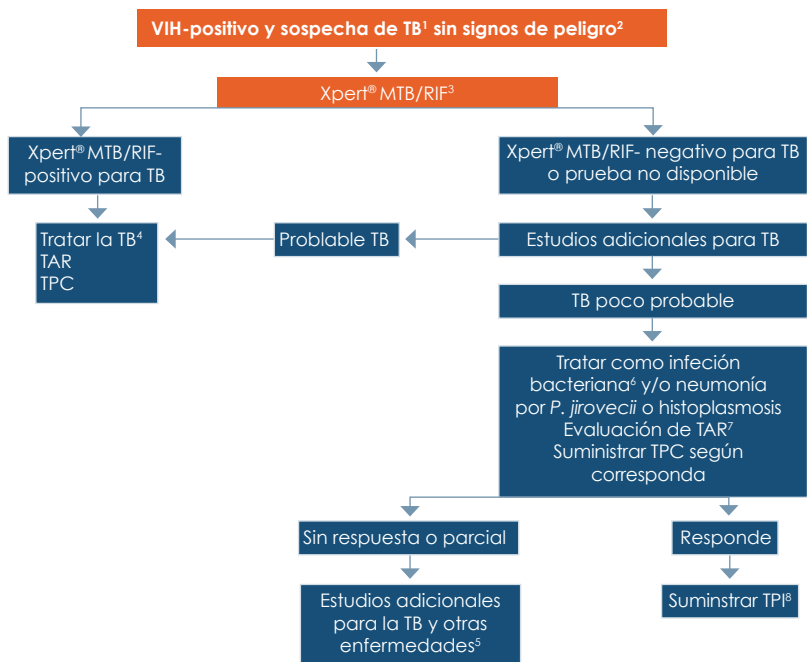
Para el tratamiento sintomático del SIRI se recomienda el uso de ibuprofeno (dosis máxima: 400 mg cada 8 horas). En casos graves (afectación del sistema nervioso central, compromiso general, etc.) está indicado el uso de corticoesteroides. La dosis y la duración del tratamiento con corticoesteroides 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.

5.4 Atención integral a la persona con coinfección TB-VIH

Debido a las complejidades clínicas de la coinfección TB-VIH y de las múltiples comorbilidades asociadas, así como a las frecuentes situaciones de vulnerabilidad social de las personas afectadas, es necesario proporcionar una atención integral, de calidad y con calidez, centrada en la persona y enfocada en sus necesidades de salud y preferencias, y apoyar a las personas y sus familias en la toma de decisiones informadas para jugar un papel activo en su propio cuidado. La atención de la persona con VIH y en particular con coinfección TB/VIH, requiere de servicios multidisciplinarios, clínicos y no clínicos, aceptables y adecuados, con el objetivo de reducir la morbilidad y la mortalidad, para mejorar la efectividad del tratamiento y la calidad de vida en general.

En las figuras 3 y 4 se presenta el algoritmo para el manejo de la persona con VIH y sospecha de TB (pacientes ambulatorios y pacientes graves, respectivamente) (1).

Figura 3. Algoritmo para el manejo de pacientes ambulatorios con VIH y sospecha de TB.



¹ La sospecha de TB se define como la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas:

- Para adultos y adolescentes con VIH: tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna.

- Para niños con VIH: escaso aumento de peso, fiebre, tos actual o historia de contacto con un caso de TB.

² Los signos de peligro incluyen cualquiera de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30/min, temperatura > 39 °C, frecuencia cardíaca > 120 lpm y no ser capaz de caminar sin ayuda.

³ En personas con sospecha de TBE, se deben obtener muestras extrapulmonares para Xpert® MTB/RIF (líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y otros tejidos). El Xpert® MTB/RIF tiene baja sensibilidad para líquido pleural y existe poca información sobre muestras de materia fecal, orina o sangre).

⁴ Si el Xpert® MTB/RIF muestra resistencia a la rifampicina, se debe iniciar tratamiento para TB-MDR. Si se considera que el paciente tiene bajo riesgo de resistencia a rifampicina, se debe realizar una segunda prueba con Xpert® MTB/RIF de una muestra fresca. Recoger y remitir una muestra para cultivo y PSD.

⁵ Los estudios adicionales para TB incluyen radiografía de tórax, valoración clínica y la repetición del Xpert® MTB/RIF usando una muestra fresca. Remitir una muestra para cultivo de TB donde sea posible. Si el Xpert® MTB/RIF no está disponible, realizar una baciloscopia. Un resultado positivo se define como al menos una baciloscopia positiva y uno negativo como dos o más baciloscopias negativas. Si se sospecha TBE, se deben obtener muestras extrapulmonares y enviarlas para cultivo y se puede realizar un ultrasonido abdominal. Estas investigaciones podrá requerir varias consultas.

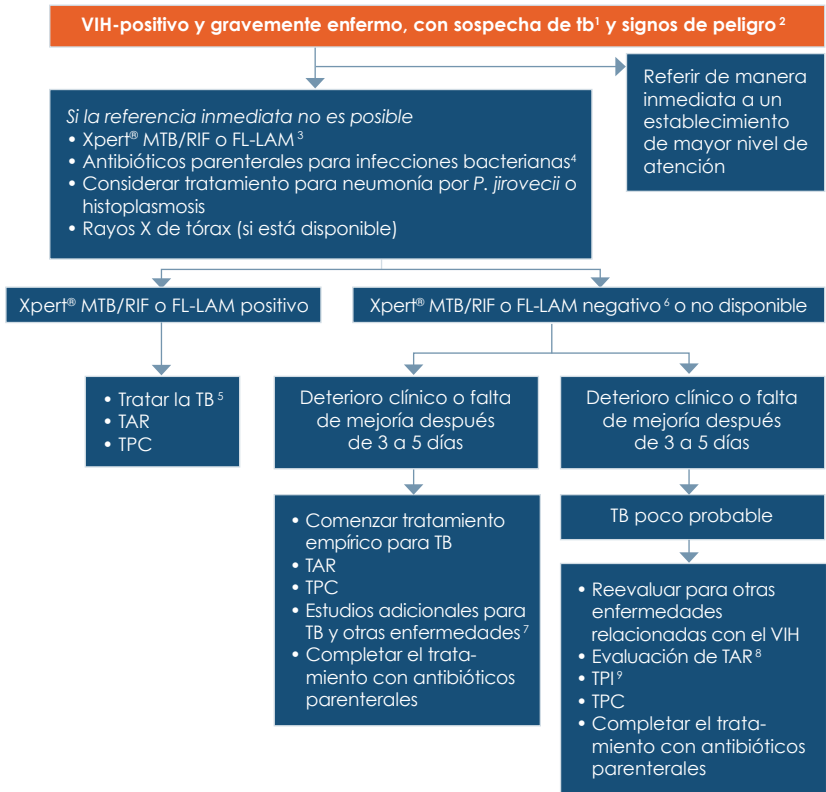
El LAM de orina no debe realizarse en pacientes sin signos de peligro.

⁶ Se deben usar antibióticos de amplio espectro (excepto fluoroquinolonas).

⁷ El TAR debe recomendarse a todos los adultos, cualquiera sea el recuento de CD4 o el estadio clínico.

⁸ Toda persona con VIH a quien se le ha descartado TB activa o en quien se ha identificado infección latente de TB se le debe proporcionar terapia preventiva con isoniazida (TPI), de manera preferente durante seis meses.

Figura 4. Algoritmo para el manejo de pacientes gravemente enfermos con VIH y sospecha de TB



¹ La sospecha de TB se define como la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas:

- Para adultos y adolescentes con VIH: tos actual, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna.

- Para niños con VIH: escaso aumento de peso, fiebre, tos actual o historia de contacto con un caso de TB.

² Los signos de peligro incluyen cualquiera de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30/min, temperatura > 39 °C, frecuencia cardíaca > 120 lpm y no ser capaz de caminar sin ayuda.

³ En personas con sospecha de TBE, se deben obtener muestras extrapulmonares para Xpert® MTB/RIF (líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos y otros tejidos). El Xpert® MTB/RIF tiene baja sensibilidad para líquido pleural y existe poca información sobre muestras de materia fecal, orina o sangre). El flujo lateral de lipoarabinomanano en orina (FL-LAM en su sigla en inglés) puede ser usado para apoyar en el diagnóstico de TB activa en adultos y niños con VIH gravemente enfermos, cualquiera sea el recuento de CD4. Si el Xpert® MTB/RIF o FL-LAM no está disponible, realizar baciloscopia. Un resultado positivo se define como al menos una baciloscopia positiva y uno negativo como dos o más baciloscopias negativas. Remitir una muestra para cultivo de TB donde sea posible.

⁴ Se deben usar antibióticos de amplio espectro (excepto fluoroquinolonas).

⁵ Si el Xpert® MTB/RIF muestra resistencia a la rifampicina, se debe iniciar tratamiento para TB-MDR. Si se considera que el paciente tiene bajo riesgo de resistencia a rifampicina, se debe realizar una segunda prueba con Xpert® MTB/RIF de una muestra fresca. Recoger y remitir una muestra para cultivo y PSD.

⁶ Si el resultado del Xpert® MTB/RIF es negativo, la prueba se puede repetir utilizando una muestra fresca.

⁷ Los estudios adicionales para TB incluyen rayos X de tórax, valoración clínica, la repetición del Xpert® MTB/RIF usando una muestra fresca y cultivo. Si se sospecha TBE, se deben obtener muestras extrapulmonares y enviarlas para cultivo y se puede realizar un ultrasonido abdominal.

⁸ El TAR debe recomendarse a todos los adultos, cualquiera sea el recuento de CD4 o del estado clínico.

⁹ Toda persona con VIH a quien se le ha descartado TB activa o en quien se ha identificado infección latente de TB se le debe proporcionar terapia preventiva con isoniazida (TPI) de manera preferente durante seis meses.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH - Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
2. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Ginebra: WHO; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/19789241550000-eng.pdf?ua=1>
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Tratamiento de las enfermedades infecciosas. 7º ed.: 2017-2018. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: http://www.paho.org/blogs/paltex/wp-content/uploads/2017/01/tratamient_enf_infecciosas_2017-2018_preliminares.pdf
4. Centers for Diseases Control and Prevention of the United States (CDC). Managing drug interaction in the treatment of HIV-related tuberculosis, 2013. Disponible en: http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/pdf/tbhiv.pdf
5. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):459-67.

Capítulo 6

Medidas preventivas para TB y VIH

RECOMENDACIONES CLAVE

- Niños con diagnóstico establecido de infección por el VIH no deben ser vacunados con BCG (1, 2).
- En niños con estatus de VIH desconocido que son hijos de madre con VIH, sin signos o síntomas de infección por VIH, se recomienda la vacunación con BCG, considerando factores locales (1, 2).
- Toda persona con VIH en quien se ha descartado TB activa o en quien se ha identificado infección latente de TB debe recibir terapia preventiva, de preferencia con isoniácida (TPI) durante al menos seis meses. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (3, 4).
- El tratamiento preventivo con trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) debe administrarse de manera sistemática en todas las personas con VIH y TB activa, cualquiera sea el recuento de CD4 (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (3, 5).
- La implementación de intervenciones de prevención del VIH (p. ej., disponibilidad de información sobre prevención de la infección por el VIH y condones) en los servicios donde se atienden pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de TB es una medida preventiva fundamental (6).
- Se deben implementar y mantener las medidas de control de infecciones: administrativas y gerenciales, ambientales y de protección personal con base en las directrices de la OMS (3, 7, 8).

6.1 Prevención de la TB en personas con VIH

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

La vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin) es una forma de prevención específica contra la TB en niños. La quimioprofilaxis con isoniácida en personas

con VIH es otra forma de prevención contra la TB, ya que la identificación de la infección latente de TB en personas con VIH es esencial para tratarla a tiempo y prevenir que desarrollen TB activa. Asimismo, la implementación de las medidas de control de infecciones es clave para la prevención de la TB en personas con VIH.

6.1.1 Rol de la BCG en la prevención de TB en personas con VIH

La BCG es una vacuna con microorganismos vivos atenuados derivada del *Mycobacterium bovis*. Se aplica por vía intradérmica y la dosis usual es 0,1 mL. La BCG puede proteger a los niños de las formas graves y diseminadas de la tuberculosis, como la tuberculosis meníngea o miliar. La BCG tiene poco o ningún efecto en disminuir la TBP en la edad adulta. En el cuadro 20 se presentan las recomendaciones actuales para la inmunización con BCG (1, 2).

Cuadro 20. Recomendaciones para la inmunización con la vacuna BCG (1, 2)

Situación del niño	Recomendación
Niño nacido de madre con VIH desconocido	Inmunizar con BCG El beneficio es superior al riesgo de vacunación
Niño asintomático con estatus VIH desconocido que es hijo de madre infectada con VIH	Inmunizar con BCG Los beneficios suelen ser superiores al riesgo
Niño con diagnóstico establecido de infección por el VIH con o sin signos o síntomas de infección por el VIH	NO inmunizar con BCG Los riesgos de la vacunación con BCG superan los beneficios
Niño con estatus VIH desconocido pero que tiene signos o síntomas que sugieren infección por VIH y que es hijo de madre infectada con VIH	NO inmunizar con BCG Los riesgos de la vacunación con BCG superan los beneficios

6.1.2 Tratamiento de la infección tuberculosa latente

Una vez detectada la ITBL en personas con VIH mediante PPD o IGRA, se debe iniciar tratamiento. Este disminuye el riesgo de desarrollar TB activa. Solo debe administrarse cuando se ha descartado TB activa, porque su uso con un solo o dos medicamentos puede inducir resistencia. Toda persona con VIH en quien se ha descartado TB activa o en quien se ha identificado ITBL se le debe proporcionar terapia preventiva preferentemente con isoniácida (TPI) durante al menos seis meses (3, 4).

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

En países de ingresos medioaltos o altos, donde la incidencia estimada de TB es menor de 100 por 100 000 habitantes, existen las siguientes opciones recomendadas para tratar la ITBL:

- Isoniacida durante 9 meses.
- Rifapentina más isoniacida semanal durante 3 meses.
- Isoniacida más rifampicina durante 3 o 4 meses.
- Rifampicina durante 3 o 4 meses.

Considerando las posibles interacciones farmacológicas entre la rifampicina, la rifapentina y los medicamentos antirretrovirales, la opción de tratamiento de la ITBL con isoniacida es la preferente. Si fuera necesario utilizar rifampicina o rifapentina, consulten el capítulo 5.2 de este manual sobre Efectos adversos de los ARV e interacciones con medicamentos anti-TB.³

6.2 Prevención del VIH en el paciente con TB

Así como es importante prevenir la TB en la persona que ya tiene la infección por VIH, también es importante que personas con la infección asintomática por *M. tuberculosis* (ITBL) eviten adquirir el VIH, dado que si lo hacen aumentan considerablemente su riesgo de desarrollar una TB activa (3-13% anual). Asimismo, el uso consistente del condón previene la transmisión de la infección por VIH de personas confectadas a sus parejas y contactos sexuales (5).

La prevención de la infección por VIH en todas las personas, incluidas las que tienen TB depende de que se tomen medidas de precaución que comprendan las prácticas sexuales, el uso de drogas inyectables, el tamizaje de donantes y productos sanguíneos, la prevención de la transmisión materno-infantil y las medidas de bioseguridad en los establecimientos de salud.⁴

6.2.1 Prevención en las prácticas sexuales

Entre las medidas de prevención del VIH, las biomédicas y comportamentales relacionadas a la reducción del riesgo de transmisión sexual se priorizan como parte de la integración programática entre TB y VIH.

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.

Se puede hacer una estimación aproximada del riesgo de transmisión mediante modelos matemáticos para cada práctica sexual, pero no para cada exposición

³Más informaciones sobre interacciones farmacológicas entre medicamentos anti-TB y ARVs se encuentran en: www.hiv-druginteractions.org o www.interaccionesshiv.com

⁴Para más informaciones sobre las medidas de prevención combinada del VIH, incluida la profilaxis preexposición (PrEP) con medicamentos antirretrovirales, consultar las directrices consolidadas de la OMS sobre el uso de antirretrovirales para tratamiento y prevención de la infección por el VIH (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>) y las directrices consolidadas sobre la prevención, diagnóstico tratamiento y atención del VIH en poblaciones clave (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>).

Cuadro 21. Riesgo de transmisión del VIH

Coito anal	Coito vaginal	Felación con eyaculación
Receptivo 1:30 a 1:100 Insertivo 1:1000	Receptivo 1:1000 Insertivo 1:10 000	Receptivo 1: 1000

particular, dado que depende de muchos factores (integridad de las mucosas, presencia de otras infecciones de transmisión sexual, infección reciente y carga viral) (cuadro 21).

Todas las personas pueden beneficiarse de recibir consejería y de aceptar realizar una 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 en época reciente.

Las personas deben saber que, además 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, la vagina o la boca.
- Solo utilizar lubricantes hidrosolubles.
- No reutilizarlos.

6.3 Prevención de infecciones oportunistas

6.3.1 Profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol)

La profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), también conocido como cotrimoxazol, se recomienda para todas las personas con VIH, incluidas las mujeres embarazadas, a lo largo de todo el tratamiento anti-TB. La terapia preventiva con cotrimoxazol (TPC) previene especialmente la neumonía por *P. jirovecii* y la toxoplasmosis. Su uso reduce la mortalidad en pacientes coinfectados. El impacto de la TPC es importante en contextos donde la malaria y las infecciones bacterianas tienen una alta prevalencia en las personas con VIH. La dosis recomendada de TMP/SMX es de 1 tableta de 160/800 mg/día por vía oral (3, 5, 6).

6.3.2 Profilaxis primaria y secundarias recomendadas

Es importante realizar la prevención primaria y secundaria de infecciones oportunistas en pacientes con coinfección TB/VIH según las indicaciones que se presentan en los cuadros 22 y 23 (7).

Cuadro 22. Profilaxis primaria recomendada para pacientes con coinfección TB/VIH

Enfermedad o infección	Indicación	Esquema recomendado
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	CD4 < 200/mm ³ * Candidiasis oral (estadios 3 y 4 de la OMS)	Primera elección: TMP/SMX 160/800 mg/día por vía oral** Otras opciones: TMP/SMX 160/800 mg 3 veces por semana por vía oral o dapsona 100 mg/día por vía oral
Toxoplasmosis	CD4 < 200/mm ³ Candidiasis oral (estadios 3 y 4 de la OMS)	Primera elección: TMP/SMX 160/800 mg/día por vía oral Otras opciones: Dapsona 50 mg/día por vía oral + pirimetamina 50 mg/semana
Infección diseminada por complejo <i>M. avium</i> (MAC)	CD4 < 50/mm ³ Estadio 4 de la OMS	Azitromicina 1200 mg/semana por vía oral o claritromicina 500 mg c/12 h por vía oral

*Si no se dispone del recuento de linfocitos CD4 para indicar profilaxis, utilizar estadios 3 y 4 de OMS.

**Valorar riesgo/beneficio en embarazadas.

No se recomienda profilaxis primaria en las personas con:

- Candidiasis.
- Histoplasmosis.
- Meningitis por *C. neoformans*.

No se recomienda profilaxis secundaria en personas con candidiasis.

Cuadro 23. Profilaxis secundaria recomendada para pacientes coinfectados TB/VIH

Enfermedad o infección	Esquema terapéutico	Duración*
Neumonía por <i>P. jirovecii</i>	TMP/SMX 160/800 mg/día por vía oral	Mientras dure el tratamiento anti-TB, cualquiera sea el recuento de CD4 y luego de finalizado hasta llevar a CD4 > 200/mm ³ con TAR.
Meningitis por <i>C. neoformans</i> **	Fluconazol 200 mg/día por vía oral	Discontinuar en pacientes en TAR y profilaxis con fluconazol durante por lo menos un año, en presencia de carga viral suprimida y recuento de CD4 ≥ 100/mm ³

Enfermedad o infección	Esquema terapéutico	Duración*
Toxoplasmosis	TMP/SMX 160/800 mg/día por vía oral o Sulfadiazina 500 mg c/6 h por vía oral + pirimetamina 50 mg/día Añadir ácido fólico 10 mg/día por vía oral	Hasta llevar a recuento de CD4 > 200/mm ³ con TAR
Histoplasmosis	Itraconazol 200 mg/día por vía oral después del desayuno	Hasta llevar a recuento de CD4 > 150/mm ³ con TAR
Infección diseminada por complejo <i>M. avium</i> (MAC)	Azitromicina 1200 mg/semana por vía oral o Claritromicina 500 mg/12 h por vía oral	Hasta llevar a recuento de CD4 > 100/mm ³ con TAR

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

**En personas con VIH, asintomáticas y recuento de CD4 < 100/mm³ se recomienda realizar la prueba de antígeno de criptococo en suero o plasma. De ser positiva, tratar con fluconazol 800 mg/día (o 12 mg/kg/día en pacientes menores de 19 años) por 2 semanas, seguido por fluconazol 400 mg/día (o 6 mg/kg/día hasta 400-800 mg/día en pacientes menores de 19 años) por 8 semanas.

6.4 Control de infecciones TB ^(8, 9)

Las recomendaciones sobre el control de infecciones están basadas en el documento de Lineamientos Regionales para la Implementación del Control de Infecciones de Tuberculosis en las Américas de 2014 (7) que a su vez recogen recomendaciones de documentos relacionados.

Los pacientes con TBP y laríngea pueden transmitir la enfermedad por microgotas de menos de 5 micras de diámetro que contienen el bacilo y que son producidas al toser, hablar o estornudar. Estas microgotas también se producen en estos pacientes en procedimientos terapéuticos o invasivos, como las nebulizaciones y broncoscopias. La mayoría de los pacientes con TB son diagnosticados de manera ambulatoria en establecimientos de atención primaria. Sin embargo, en ocasiones puede ser necesaria la hospitalización, sobre todo 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 TB activa en pocos meses si se exponen a un paciente enfermo con TB. Los trabajadores de la salud y otro tipo de personal en los establecimientos también tienen un riesgo particularmente alto de adquirir TB debido a su exposición frecuente a pacientes con esta enfermedad. Los trabajadores de la salud también pueden

estar infectados con el VIH y en mayor riesgo de desarrollar TB 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, a visitantes 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 administrativo y gerencial.
2. Medidas de control ambiental.
3. Medidas de protección respiratoria.

6.4.1 Medidas de control administrativo y gerencial

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 TB o que están siendo investigadas o tratadas por esta enfermedad.
- Instruir a los pacientes identificados a través del tamizaje acerca de la higiene respiratoria y etiqueta de la tos. Esto incluye 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 de tener TB o con TB diagnosticada en áreas de espera separadas y bien ventiladas, como un espacio abierto techado que permita una buena circulación del aire.
- Dar prioridad a la atención y manejo de estos pacientes para minimizar el tiempo que permanecen en el establecimiento.
- Asegurar un diagnóstico rápido de los pacientes con sospecha de TB para poder iniciar tratamiento lo antes posible. Esto incluye referencia rápida, de ser necesaria.
- Asegurar que los pacientes con TB sigan el tratamiento anti-TB directamente observado.

A los pacientes con TBP y laríngea que requieran hospitalización, es necesario ubicarlos en un cuarto de aislamiento bien ventilado y limitar a lo esencial su traslado a otras áreas del hospital y, al hacerlo, siempre cubrirle la boca y la nariz con una mascarilla quirúrgica. El uso de un equipo debe limitarse a un solo paciente, y seguir los procedimientos de lavado y desinfección apropiados. Las medidas de aislamiento deben mantenerse hasta descartar el diagnóstico de TB o, si este es confirmado, hasta que el paciente haya cumplido tratamiento efectivo por dos semanas y/o tenga dos baciloscopias consecutivas negativas.

Los pacientes con diagnóstico de TB-MDR requieren manejo especial en un centro de referencia, siguiendo las medidas de aislamiento y ventilación.

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 con 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.

6.4.2 Medidas de control ambiental

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 administrativo y gerencial, las medidas de control ambiental 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 bacilo tuberculoso del aire de las áreas de pacientes con TB, lejos del resto de pacientes. Las áreas en que puede ocurrir transmisión de tuberculosis en los establecimientos de salud incluyen consulta externa, emergencia o urgencias, hospitalización, radiología, laboratorio clínico, quirófanos y salas de autopsia, entre otros.

La ventilación natural controlada ayuda a reducir la transmisión de *M. tuberculosis*, entendiendo por "controlada" que existe un monitoreo para asegurar que las ventanas permanezcan abiertas en todo momento para mejorar la ventilación y el flujo de aire. La recolección de esputo para diagnóstico de TB siempre debe hacerse en un espacio bien ventilado y alejado de otras personas. Nunca deberá hacerse 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, áreas 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 limitarse a mezclarlo.

En cuanto a la ventilación mecánica, en países de recursos limitados los ventiladores de ventana son el método menos costoso y más factible para dirigir el flujo de aire hacia el exterior. Otros métodos que tienen mayor costo y requieren mantenimiento incluyen sistemas de extracción mecánica que bombean aire externo limpio hacia adentro del edificio y luego extraen el aire de contaminado hacia afuera, o sistemas cerrados de filtración y recirculación.

El aislamiento ideal consiste en una habitación 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 esto no es posible, podría habilitarse un servicio o pabellón con pacientes con probable TB o diagnóstico confirmado.

La luz solar es una fuente natural y segura de rayos ultravioleta que puede matar los bacilos tuberculosos, por lo que debe aprovecharse al máximo en el diseño y operación de las áreas de atención. El uso de dispositivos de luz ultravioleta germicida (LUVG) puede considerarse, pero teniendo en cuenta sus posibles efectos adversos tales como alteraciones oculares y cutáneas crónicas por sobreexposición. Esto es particularmente cierto cuando el equipo no recibe instalación, monitoreo y mantenimiento apropiados.

6.4.3 Medidas de protección respiratoria

Las medidas de protección respiratoria son la última línea de defensa contra la infección por *M. tuberculosis* en los establecimientos de salud e implica el uso de respiradores de partícula por parte del personal de salud, administrativo, o de visitantes. Estas medidas deben estar precedidas por las otras medidas de control de infecciones mencionadas antes.

Los respiradores de partículas tienen poros minúsculos que bloquean los núcleos de gotitas e impiden la entrada de aire por sus bordes, ya que se ajustan perfectamente sobre la boca y nariz.

Son diferentes a las mascarillas quirúrgicas. Se recomiendan los elaborados con una eficiencia del filtro de al menos 95% para partículas de 0,3 micras de diámetro. Estos se conocen como respiradores N95.

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 la salud, demás personal, pacientes o visitantes. Las mascarillas quirúrgicas evitan la propagación de los microorganismos de la persona que la lleva puesta (p. ej., cirujano o paciente tuberculoso) a otros, mediante la captura de partículas grandes cerca de la nariz y la boca. Estas están indicadas para pacientes con sospecha o diagnóstico de TB de vías respiratorias cuando se trasladan de un lugar a otro dentro del hospital o están en contacto con otras personas.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Weekly Epidemiological Record. 2004;79:27-38. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2004/wer7904/en/>
2. Comité Mundial Asesor en Seguridad de Vacunas – 2010.
3. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – Recommendations for a Public Health Approach. Second Edition, 2016.. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
4. World Health Organization (WHO). Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings, 2011. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/tb/9789241500708/en/>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH. Guías para programas nacionales y otros interesados directos, 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/es/
6. World Health Organization (WHO). Prophylaxis for HIV and the use of cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach, 2014. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013upplement_dec2014/en/
7. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Lineamientos regionales para la implementación del control de infecciones de tuberculosis en las Américas, 2014. Washington D.C.: OPS; 2014. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=25787&Itemid=270
8. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Séptima edición: 2017-2018. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: http://www.paho.org/blogs/paltex/wp-content/uploads/2017/01/tratamient_enf_infecciosas_2017-2018_preliminares.pdf
9. World Health Organization (WHO). WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households, 2009. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2009/infection_control/en/

Capítulo 7

TB resistente a medicamentos anti-TB en personas con VIH

RECOMENDACIONES CLAVE

- Xpert® MTB/RIF debe utilizarse como prueba diagnóstica inicial en adultos cuando se sospeche TB asociada a infección por VIH o TB multidrogorresistente (TB-MDR) en vez de microscopia convencional, cultivo y PSD. (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) (1).
- Se recomienda el uso de microscopia y cultivo en vez de solo microscopia convencional en el monitoreo de los pacientes de TB-MDR durante el tratamiento. (Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad) (2).
- El tratamiento antirretroviral es recomendado para todos los pacientes con TB-DR y VIH que requieran medicamentos anti-TB de segunda línea independiente de CD4 tan pronto como sea posible dentro las primeras 8 semanas del inicio de tratamiento anti-TB. (Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad) (1).

7.1 Contexto

La tuberculosis resistente a medicamentos anti-TB (TB-DR) (3) puede ser:

- Monorresistencia: resistencia a uno de los medicamentos de primera línea.
- Polirresistencia: resistencia a más de un medicamento anti-TB de primera línea, que no sea isoniacida y rifampicina a la vez.
- TB-RR: resistencia a la rifampicina, medicamento anti-TB esencial.
- TB-MDR: multidrogorresistente que presenta resistencia al menos a isoniacida y rifampicina.
- TB-XDR: extensamente resistente, es una TB-MDR que presenta resistencia a cualquier fluoroquinolona (levofloxacina, moxifloxacina) y a alguno de los medicamentos anti-TB inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina).

La presencia de la coinfección de TB-DR y VIH representa un desafío importante en la prevención, diagnóstico y tratamiento de ambas enfermedades. Diferentes estudios muestran una mortalidad elevada entre los pacientes con TB-DR infectados con VIH en comparación con los no infectados y una mortalidad alarmante entre los pacientes infectados con VIH y con TB-XDR que se produce en pocas semanas luego de realizado el diagnóstico. Debido a esto, el diagnóstico precoz de la TB-DR en personas con VIH, el tratamiento rápido con esquemas adecuados, el apoyo

social a los pacientes y las medidas de control de las infecciones son componentes esenciales del manejo de la coinfección TB-RR/MDR/XDR con VIH (1).

Datos recientes de la vigilancia mundial de la resistencia a medicamentos anti-TB indican que existe una asociación entre el VIH y la TB-DR en algunas partes del mundo con transmisión en la comunidad o nosocomial de cepas resistentes entre las personas con VIH. Esto último corroboraría los múltiples reportes de brotes de TB-DR en personas con VIH en hospitales donde se tratan ambas patologías. La TB-DR está más asociada a una alta mortalidad en los pacientes infectados por el VIH en comparación con los no infectados, y el uso de TAR con el tratamiento de la TB-DR mejora la sobrevida; por lo tanto, la asociación de ambas terapias debe ser la norma (1).

7.2 Generalidades del manejo de la coinfección TB-DR y VIH

El reconocimiento temprano del estado de infección VIH en un enfermo con TB podrá definir conductas adecuadas de diagnóstico y tratamiento de la TB-RR/MDR/XDR. Todo paciente con TB en quien se detecte VIH debe tener pruebas de sensibilidad a drogas (PSD) para diagnosticar precozmente la resistencia a los medicamentos anti-TB y establecer la prevalencia de la resistencia entre los coinfectados. De igual manera, en toda persona con VIH y con algún síntoma clínico sospechoso de TB, se debe tener una prueba rápida de biología molecular (Xpert® MTB/RIF) para el diagnóstico rápido de la TB y de la resistencia por lo menos a la rifampicina. Esto permitirá administrar un tratamiento apropiado en forma oportuna y, además, realizar un análisis comparativo entre enfermos TB infectados con el VIH respecto a los no infectados y la presencia o ausencia de resistencia a los medicamentos anti-TB (1, 4).

Con base en las actividades de colaboración TB/VIH mencionadas en la sección 1.3, se ha realizado la siguiente adaptación para el manejo de la coinfección TB-DR y VIH (4):

- Realizar pruebas de VIH y consejería a iniciativa del proveedor de salud en todos los pacientes con TB-DR presunta o confirmada.
- Incluir la prueba de VIH en la vigilancia de la resistencia de medicamentos anti-TB.
- Usar el Xpert® MTB/RIF en personas con sospecha de tener coinfección TB/VIH.
- Realizar cultivo de micobacterias en personas con sospecha de coinfección TB/VIH.
- Realizar PSD al inicio del tratamiento anti-TB.
- Considerar el tratamiento empírico con medicamentos anti-TB de segunda línea.
- Iniciar de manera temprana el TAR en pacientes con coinfección de TB-DR y VIH.
- Administrar tratamiento preventivo con cotrimoxazol a pacientes con TB activa y VIH.

- Implementar un sistema robusto de seguimiento y monitoreo de pacientes.
- Implementar apoyo nutricional y socioeconómico adicional.
- Proveer servicios integrados de TB y VIH.
- Asegurar medidas efectivas de control de infecciones.
- Involucrar a todos los actores clave en actividades de TB-DR y VIH.

7.3 Diagnóstico de la TB-DR en personas con VIH

El diagnóstico de la TB-DR en personas infectadas por el VIH presenta los mismos retos que el diagnóstico de la TB sensible. Se requiere, en primer término, un conocimiento apropiado de la situación epidemiológica de la TB del entorno, de los factores de riesgo a los que se somete la persona con VIH, del estado de inmunosupresión y de los síntomas que presenta. En entornos de muy baja prevalencia de TB, habrá que pensar también en otras patologías más prevalentes sin dejar de lado a la TB. Si la persona tiene factores de riesgo como ser contacto de un caso con TB-DR, o de alguien que falleció con TB o de haber recibido tratamiento previo para la TB, habrá que pensar en TB-DR. Si el grado de inmunosupresión es avanzado, lo más probable es que tenga formas extrapulmonares de TB y con muy baja carga bacilar. Se debe recordar que, en una persona con VIH con sospecha de TB, la baciloscopia no es suficiente porque podría tratarse de micobacterias ambientales que no responderán adecuadamente al tratamiento, por lo que toda muestra (pulmonar o extrapulmonar) debe ser remitida para cultivo, determinación de especie y PSD (4).

Puesto que la sobrevida tiene una relación directa con la precocidad del diagnóstico y el inicio del tratamiento, en sospecha de TB pulmonar, el Xpert® MTB/RIF debe usarse en lugar de la microscopia y cultivo convencionales como la prueba diagnóstica inicial en personas con sospecha de TB o TB-MDR asociada con el VIH. Un resultado negativo en un caso con baciloscopia positiva podría tratarse de una micobacteriosis. El resultado positivo confirma la TB y la resistencia o no a la rifampicina. Se debe enviar otra muestra para PSD que detecte también la sensibilidad a la isoniacida. Si el paciente tiene TB-RR y/o TB-MDR, debe solicitarse PSD para los medicamentos anti-TB de segunda línea (inyectables y fluoroquinolonas en uso en el país). Estos exámenes no deben retrasar el inicio del tratamiento (1, 4).

Si el paciente tiene síntomas sugestivos de TB extrapulmonar, se debe tomar muestra del área comprometida y proceder de la siguiente manera (1):

- Sospecha de meningitis: se prefiere el uso del Xpert® MTB/RIF en lugar de la microscopia y cultivo convencionales como la prueba diagnóstica inicial para analizar las muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes en quienes se sospecha que tienen meningitis tuberculosa; sin embargo, un resultado negativo no descarta la enfermedad y deberá correlacionarse con la clínica y el resultado citoquímico del líquido cefalorraquídeo.
- Sospecha de TB ganglionar o de otros tejidos: el Xpert® MTB/RIF puede ser usado como prueba de reemplazo de la práctica usual (incluyendo la microscopia, cultivo y/o histopatología convencionales) para analizar las muestras específicas no respiratorias (ganglios linfáticos y otros tejidos) de

personas con VIH en quienes se sospecha que tienen TB extrapulmonar. No está recomendado para otros líquidos como pleural, peritoneal, sangre, heces, u orina. En estos casos la clínica, el citoquímico y cultivo con PSD en medio líquido (p. ej., MGIT) podrán apoyar al diagnóstico.

Además de solicitar el cultivo y la PSD, toda persona con VIH y sospecha de TB debe tener una historia detallada con respecto a (5, 6):

- Tratamiento previo con medicamentos anti-TB, en especial aquellos con antecedentes de fracaso terapéutico.
- 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-MDR.
- Si no tiene antecedentes de tratamiento anti-TB previo, se debe indagar acerca de antecedentes de utilización de derivados de las rifamicinas para el manejo de infecciones oportunistas, ya que existe el riesgo de monorresistencia a la rifampicina.
- Contacto con casos TB-MDR conocido o alguien que fracasó o falleció por TB durante el tratamiento. Estos pacientes deberán recibir un tratamiento para TB-MDR hasta tener los resultados de las PSD.
- Antecedentes de reclusión en un centro penitenciario.
- Antecedentes de asistir con frecuencia a establecimientos de salud.

7.4 Tratamiento de la TB-DR en personas con VIH

El tratamiento de la TB-DR en pacientes infectados por el VIH suele ser el mismo de aquellos sin VIH. En el cuadro 24 se muestran los cinco grupos de medicamentos anti-TB (2).

Cuadro 24. Clasificación de medicamentos anti-TB de segunda línea (Revisión 2016)¹

Grupo	Nombre	Sigla	Dosis	Dosis máxima
A. Fluoroquinolonas ²	Levofloxacin	Lfx	10-15 mg/kg/día	
	Moxifloxacin	Mfx	400 mg/día	
	Gatifloxacin	Gfx	400 mg/día	
B. Inyectables de segunda línea	Amikacina	Am	15 mg/kg/día	1 g
	Capreomicina	Cm	15 mg/kg/día	1 g
	Kanamicina	Km	15 mg/kg/día	1 g
	(Estreptomicina) ³	(S)	15 mg/kg/día	1 g
C. Otros medicamentos centrales de segunda línea ²	Etionamida/ protionamida	Eto/ Pto	15-20 mg/kg/día	1 g 1 g
	Cicloserina/ terizidona	Cs/Trd	10-15 mg/kg/día	
	Linezolid	Lzd	600 mg/día	
	Clofazimina	Cfz**	100-200 mg/día	

D. Medicamentos complementarios (no son parte del esquema central de TB-MDR)	D1 Pirazinamida Etambutol Isoniacida en altas dosis	Z E H ^h	25 mg/k/día 15-25 mg/kg/día 600-1500 mg/día	2g
	D2 Bedaquilina Delamanid	Bdq* Dlm***	200 mg/día	
	D3 PAS Imipenem- cilastatina Meropenem ⁴ Amoxicilina- clavulanato ⁴ (tioacetazona) ⁵	PAS lpm Mpm Amx- Clv (T)	4 g c/8-12 h 1 g mg IV c/12 h 1 g IV c/8 h 80 mg/kg/día	3g

* 400 mg/día/14 días seguido de 200 mg/día 3 veces por semana durante 22 semanas.

** 200 mg/día durante 2 meses seguido de 100 mg/día.

*** 100 mg dos veces por día durante 24 semanas.

¹ Esta reagrupación con respecto a la clasificación anterior busca guiar en el diseño de esquemas convencionales; para esquemas más cortos de 9 a 12 meses de duración la composición suele ser estándar (véase la sección A de la referencia 2)).

² Los medicamentos de los grupos A y C se muestran en orden decreciente de preferencia para su uso (sujeto a otras consideraciones, véase el texto).

³ Véanse en el texto las condiciones bajo las cuales la estreptomina podría sustituir otros medicamentos inyectables. La resistencia sólo a la estreptomina no califica en la definición de TB-XDR.

⁴ Los carbapenémicos y el clavulanato deben usarse en forma conjunta; el clavulanato solo se encuentra disponible en presentaciones combinadas con amoxicilina.

⁵ La condición de infección por VIH debe descartarse antes de usar tioacetazona.

El tratamiento inicial de una TB-RR diagnosticada con Xpert® MTB/RIF en una persona con VIH es igual al de TB-MDR, ya que se asume como multidrogorresistente hasta contar con los resultados de cultivo y PSD. El tratamiento se ajusta a los resultados (4).

El tratamiento de la TB-MDR se basa en la prescripción de pirazinamida más 4 medicamentos anti-TB principales (grupos A, B y C) nunca antes administrados al paciente y sigue los siguientes principios (2):

- Asociar una fluoroquinolona (grupo A: levofloxacina o moxifloxacina) y un inyectable de segunda línea (grupo B: kanamicina, amikacina o capreomicina).
- Añadir dos medicamentos del grupo C.
- Asociar medicamentos de primera línea del grupo D1 que pueden considerarse aún efectivos: etambutol o isoniacida a altas dosis.
- Considerar agregar medicamentos de los grupos D2 o D3 si no se consigue conformar un esquema con 4 medicamentos de los grupos A, B y C. Esto puede deberse a la utilización previa, por resistencia o por reacción adversa.

El tratamiento comprende dos fases (4):

- Primera fase: incluye el medicamento inyectable y se extiende hasta 4

meses después de la conversión bacteriológica. Suele tener de 6 a 8 meses de duración.

- Segunda fase: incluye medicamentos orales. Su duración está determinada por la respuesta del paciente al tratamiento.

La duración total del tratamiento dependerá del mes de la conversión bacteriológica. Se define como conversión bacteriológica al resultado negativo de dos cultivos consecutivos con un intervalo de al menos 30 días. La fecha del primer cultivo negativo es la fecha que se toma como conversión. Si la conversión fue al segundo mes de tratamiento, la duración total será de 20 meses. Todo el tratamiento debe realizarse bajo supervisión estricta en todas sus dosis e idealmente ambulatorio. En algunos casos, hay necesidad de hospitalización inicial hasta que se obtiene tolerancia a los medicamentos o hasta que el cultivo sea negativo (4).

El manejo de la TB-XDR debe ser individualizado y por un equipo experto, mucho más si se asocia a VIH. Las indicaciones específicas están fuera del alcance de esta guía.

En las Américas existen comités nacionales y subnacionales de expertos en TB-DR 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 de VIH con TB-DR/MDR/XDR.

Para el tratamiento de coinfección TB/DR con VIH se deben tener en cuenta las siguientes particularidades (4):

- El TAR es crucial para evitar la altísima mortalidad en estos pacientes sin ARV.
- Los numerosos medicamentos del tratamiento de la TB-MDR combinados con el TAR conllevan a una elevada incidencia de efectos adversos. Algunos efectos son comunes tanto al tratamiento anti-TB como al TAR, lo que puede dar lugar a una acumulación 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.

Se recomienda que el TAR se inicie lo más pronto posible, dentro de las primeras 8 semanas luego del inicio del tratamiento para la TB-MDR, cualquiera sea el recuento de los CD4. Existe información limitada sobre la interacción entre los medicamentos anti-TB de segunda línea y los ARV y existe el problema del solapamiento de las toxicidades. Las interacciones conocidas son (1, 4):

- Derivados de rifamicinas: estos fármacos no se utilizan en el tratamiento de TB-MDR; sin embargo, se usan en el tratamiento de casos de TB mono o polirresistentes y sensibles a la rifampicina.
- Bedaquilina: este medicamento es metabolizado por el citocromo P450-3A4 y tiene múltiples interacciones con inhibidores de proteasa e INNRT.

- Delamanid: es metabolizado por el CYP3A1. Muchos medicamentos pueden o inducir o inhibir el sistema CYP3A4, lo que causa interacciones medicamentosas.
- Quinolonas y didanosina: la didanosina amortiguada en buffer contiene un antiácido basado en aluminio y magnesio y, si se suministra junto con fluoroquinolonas, puede resultar en una absorción disminuida de estas últimas. Se debe evitar su uso, pero si es necesario, se debe administrar seis horas antes o dos horas después de la administración de la fluoroquinolona. La presentación de didanosina con cubierta entérica puede usarse en forma concomitante sin tener en cuenta esta precaución.
- Etionamida y profionamida: con base en la información limitada que hay sobre el metabolismo de estas tiamidas, esta clase de medicamentos puede tener interacciones con los ARV. La etionamida y la profionamida son metabolizadas por el sistema CYP450, aunque no se sabe cuál de las enzimas CYP son responsables de ello. Se desconoce si se debe modificar la dosis de estos medicamentos y/o ciertos ARV durante su uso concomitante para el tratamiento de TB-MDR y VIH.

La definición de fracaso al TAR ha sido establecida en la sección 5.1. En caso de diagnosticar el fracaso en un paciente con TB-DR, no se recomienda empezar al mismo tiempo un nuevo tratamiento con ARV, sino continuarlo y cambiarlo a ARV de segunda línea entre dos a ocho semanas después del inicio del tratamiento de la TB-DR.

En caso de monoresistencia o poliresistencia (otras que no sean TB-MDR), se debe seguir la indicación del capítulo 6 de la guía de la OMS para el manejo de la TB-DR (4).

7.5 Seguimiento y monitoreo del tratamiento de la TB-DR en personas con VIH

El seguimiento del tratamiento de estos pacientes requiere la participación de los expertos en el manejo del VIH y de la TB-DR 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 nutricional.
- c. El monitoreo periódico de la respuesta terapéutica de ambas infecciones. El tratamiento tiene que ser integral (véase la sección 5.4).

Se recomienda que tanto el tratamiento ARV como el de la TB-DR sean administrados bajo tratamiento directamente observado.

La complejidad del TAR y del tratamiento anti-TB de segunda línea, cada uno con sus propios efectos secundarios y algunos 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 deben ser los encargados del monitoreo del tratamiento de la TB-DR.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – Recommendations for a Public Health Approach. Second Edition, 2016. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
2. World Health Organization (WHO). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update), 2016. Ginebra: WHO; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis – Revisión 2013 (actualizado en diciembre de 2014). Disponible en: <http://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>
4. World Health Organization (WHO). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2014. Ginebra: WHO; 2014. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/
5. World Health Organization (WHO). Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings, 2007. Disponible en: www.who.int/hiv/pub/tb/pulmonary/en/
6. World Health Organization (WHO). Xpert® MTB/Rif implementation manual: technical and operational "how-to" – Practical Considerations, 2014. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en/

Capítulo 8

Diagnóstico y tratamiento de TB/VIH en la niñez

RECOMENDACIONES CLAVE

- Los niños con VIH que presenten alguno de los siguientes signos o síntomas: escaso aumento de peso, fiebre o tos, o antecedentes de contacto con un caso de TB pueden padecer TB, por lo que deben realizarse pruebas de diagnóstico de TB y de otras afecciones. Si la evaluación no revela una TB, se debe iniciar la profilaxis con isoniacida cualquiera sea la edad. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) (1, 3).
- Los niños con VIH mayores de 12 meses, que según el tamizaje de TB no presentan signos ni síntomas de TB activa y que no tengan contacto con casos de TB, deben recibir TPI (10 mg/kg/día) durante 6 meses. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) (1-3).
- Los niños con VIH menores de 12 meses, que según el tamizaje de TB no presentan signos ni síntomas de TB activa y son contacto de un caso de TB, deben recibir TPI durante 6 meses. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad) (1, 3).
- Debe utilizarse Xpert® MTB/RIF como prueba diagnóstica inicial cuando se sospeche TB asociada a infección por VIH o TB-MDR. (Recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad) (2, 3).
- Los niños con TB pulmonar o periférica sospechosa o confirmada que viven en áreas de alta incidencia de VIH o están coinfectados con VIH no deben ser tratados con esquemas de tratamiento intermitentes. (Recomendación fuerte, evidencia de baja a moderada calidad) (2).
- Todos los niños con TB activa deben empezar a recibir TAR lo antes posible, en un plazo máximo de 8 semanas desde el comienzo del tratamiento anti-TB, con independencia del valor de CD4 y el estadio clínico. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad) (3).
- En niños coinfectados menores de 3 años de edad el esquema recomendado para el inicio del TAR es AZT + 3TC + ABC. Una vez terminado el tratamiento anti-TB, el esquema del TAR podrá modificarse de manera adecuada a la edad del niño para pasar a un esquema basado en IP o INNRT. (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) (3).

- En niños coinfectados de 3 años de edad o más el esquema recomendado para el inicio del TAR es con 2 INRT + EFV o AZT + 3TC + ABC. Una vez terminado el tratamiento anti-TB en niños en tratamiento con 3 INRT, el esquema del TAR podrá modificarse de manera adecuada a la edad del niño para pasar a un esquema basado en INNRT (EFV) (3).
- Una vez completado el tratamiento anti-TB, todos los niños con VIH deberán recibir isoniacida durante 6 meses más. (Recomendación condicional, baja calidad de evidencia). (3)
- La profilaxis con TMP/SMX se recomienda en niños con VIH cualquiera sea la condición clínica o inmunológica, con énfasis en los menores de 5 años y en aquellos con un estado clínico avanzado de infección. (Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia) (3, 4).

8.1 Generalidades de la coinfección TB/VIH en la niñez ^(2, 5)

La enfermedad tuberculosa en los niños suele ser la TB primaria. La edad en la que ocurre la infección determina el patrón de la enfermedad primaria. A diferencia de los adultos, que con frecuencia presentan infiltrados o cavitaciones en los vértices de los pulmones, los niños suelen presentar enfermedad de los ganglios del mediastino y los niños más jóvenes son particularmente susceptibles a las formas diseminadas de TB después de la infección primaria.

En los niños infectados por VIH, las manifestaciones clínicas de TB están muy influenciadas por el grado de inmunosupresión. La TB puede ser pulmonar y extrapulmonar:

- **TB pulmonar:** los niños con TB e infección VIH con función inmunitaria conservada se presentan de manera similar a los pacientes sin VIH. Los síntomas de TB pulmonar incluyen fiebre, tos, pérdida de peso, y malestar general; en ocasiones puede aparecer sudoración nocturna. La tuberculosis miliar es frecuente en los menores de dos años. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades pulmonares, que a menudo están presentes en estos niños y que se relacionan con la infección por el VIH, incluida la neumonía por *P. jirovecii* (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 meningitis y, además, puede observarse progresión rápida de meningitis a sepsis por micobacterias sin afectación pulmonar evidente.

8.2 Diagnóstico de TB y VIH en la niñez

8.2.1 Diagnóstico de TB en niños con VIH (2, 5)

El enfoque de diagnóstico de TB en la niñez con VIH es esencialmente el mismo que para TB 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, pérdida de peso o retraso en el crecimiento.
3. Prueba cutánea de la tuberculina (PPD) positiva: ≥ 5 mm de diámetro en niños con VIH.
4. Radiografía de tórax con hallazgos sugestivos de TB.
5. Confirmación bacteriológica por Xpert® MTB/RIF.

Todo niño que es contacto de un caso de TB debe ser estudiado para TB, dada la posibilidad de contagio. Esto es aún más importante si el niño está infectado con el VIH. De igual manera, todo niño que presente tos, pérdida de peso o retardo en el crecimiento debe ser estudiado.

El uso de 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 inmunitario 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 con CD4 relativamente conservados (por ejemplo $CD4 > 20\%$) una PPD positiva en presencia de síntomas y signos compatibles con TB es muy sugestiva de diagnóstico. Sin embargo, hay resultados falsos positivos y negativos de la PPD y es necesario tenerlos en cuenta.

Las causas de falsos positivos de la PPD pueden ser:

- Infección por otras micobacterias no tuberculosas.
- Vacunación con BCG.
- Error en la lectura.

El efecto de la BCG sobre la reacción tuberculínica se prolonga hasta los 10 años y no suele exceder de los 10 mm. En niños que han recibido BCG en los últimos 3 años y tienen una PPD ≤ 10 mm podría considerarse efecto posvacunal; en niños con BCG y PPD ≥ 15 mm siempre se considera positiva; y en niños con BCG y prueba de tuberculina entre 11-14 mm hay que considerar cada caso de manera individual. En situación de riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa, debe obviarse el antecedente de BCG.

Las causas de falsos negativos de la PPD pueden ser:

1. Factores relacionados con la persona

- Período ventana entre exposición y conversión: 4-12 semanas.
- Tuberculosis diseminada o con afectación de las serosas: miliar, meningitis tuberculosa.
- 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.
- Recién nacidos.

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.

Los resultados de la radiografía de tórax pueden ayudar en el diagnóstico de TB en niños con VIH. A medida que disminuye la inmunidad, la imagen radiológica puede mostrar:

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

Algunas presentaciones atípicas relativamente frecuente son:

- Infiltrados multilobares.
- Enfermedad intersticial difusa.

En casos de niños con VIH que tienen contacto con pacientes adultos bacilíferos, en especial 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 ser normal.

La confirmación bacteriológica de TB en niños con VIH es posible a través de Xpert® MTB/RIF y cultivo de muestras de esputo, aspirado gástrico u otras muestras, según

el sitio donde se sospeche la TB. En los niños más pequeños la muestra de esputo se obtiene con mayor frecuencia mediante aspirado gástrico en 3 días consecutivos a primera hora de la mañana, en ayunas. En niños mayores y adolescentes, se puede obtener la muestra por esputo, inducido o no (ver sección 2.1.2.2). El Xpert® MTB/RIF se debe usar como la prueba diagnóstica de elección en niños con VIH o sospecha de TB-MDR. Se debe realizar, además, PSD en especial en contextos de alta tasa de resistencia a los medicamentos anti-TB de primera línea. En caso de sospecha de TB-MDR, el niño debe remitirse a un centro especializado para estudio.

El diagnóstico diferencial de TB en la niñez, sobre todo en la coinfección con VIH, debe incluir tanto afecciones pulmonares como aquellas patologías que pueden plantear características presentes en TBE. Se debe estudiar de acuerdo a la sintomatología y al perfil epidemiológico local.

8.2.2 Diagnóstico de la infección por VIH en la niñez

El diagnóstico de la infección por VIH en menores de 18 meses se hace mediante pruebas virológicas (DNA-PCR, RNA-PCR o antígeno 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. 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 (2).

8.3 Tratamiento de TB y VIH en la niñez

8.3.1 Tratamiento de TB en niños con VIH (2, 3)

Todos los niños con TB activa deben comenzar de inmediato tratamiento anti-TB y empezar el TAR tan pronto como se compruebe la tolerancia al tratamiento anti-TB. En la actualidad, se considera comenzar el TAR a partir de las 2 semanas y siempre en las primeras 8 semanas de tratamiento anti-TB, cualquiera sea el recuento de CD4 y del estadio clínico. Con el solapamiento de ambos tratamientos aumenta el riesgo de toxicidad, por lo que es necesario un seguimiento estrecho para identificar y tratar en forma temprana los eventuales efectos adversos.

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

isoniacida 10 mg/kg/día (rango 7-15 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 isoniacida y rifampicina en la misma dosis. Estos niños no deben ser tratados con esquemas de 2 o 3 veces por semana, sino con dosis diarias.

En caso de TB extrapulmonar (TB ósea, TB miliar y meningitis TB) el tratamiento para la primera fase es igual y la segunda fase con isoniacida 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 algunos ARV. En los países en que esté disponible, se puede considerar la sustitución de rifampicina por rifabutina, que induce menos el citocromo P450 3A4, aunque hay pocos datos en niños.

En casos de TB-MDR debe utilizarse, al igual que en los adultos, un mínimo de 4 medicamentos anti-TB nunca antes utilizados, incluidos dos o más bactericidas a los que la cepa de TB es sensible (véase la sección 7.4). El esquema a utilizar debe basarse en el perfil de resistencia del caso índice cuando se trata de un contacto o de acuerdo al resultado de la PSD.

En el caso de niños con VIH que ya están en tratamiento con TAR al momento del diagnóstico de TB, la terapia anti-TB se debe iniciar de inmediato y continuar con la TAR. Se deben realizar los ajustes necesarios en los esquemas de ARV 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 está con un esquema con LPV/r, se debe considerar ajustar la dosis según las normas nacionales.

8.3.2 Tratamiento de la infección por VIH en niños con TB (2, 3)

Tal como se ha mencionado, todo niño con enfermedad tuberculosa e infección con VIH debe empezar tratamiento anti-TB y comenzar TAR lo más rápido posible apenas tolere el tratamiento anti-TB en las primeras 8 semanas, cualquiera sea el conteo de CD4 y del estado clínico. Se debe iniciar TAR a todos los niños menores de 18 meses de edad con diagnóstico clínico presuntivo de infección por el VIH

En niños coinfectados menores de 3 años de edad, el esquema recomendado para el inicio del TAR es AZT + 3TC + ABC. Una vez terminado el tratamiento anti-TB, el esquema del TAR podrá modificarse de manera adecuada a la edad del niño pasando a un esquema basado en IP (LPV/r) o INNRT (NVP o EFV).

En niños coinfectados de 3 años de edad o más, el esquema recomendado para el inicio del TAR es con 2 INNRT (ABC + 3TC o AZT + 3TC) + EFV o AZT + 3TC + ABC. Una vez terminado el tratamiento anti-TB en niños en tratamiento con 3 INNRT, el esquema del TAR podrá adecuarse a la edad del niño para pasar a un esquema basado en INNRT (EFV).

8.4 Tratamientos profilácticos en la niñez

8.4.1 Profilaxis para TB en niños con VIH (2)

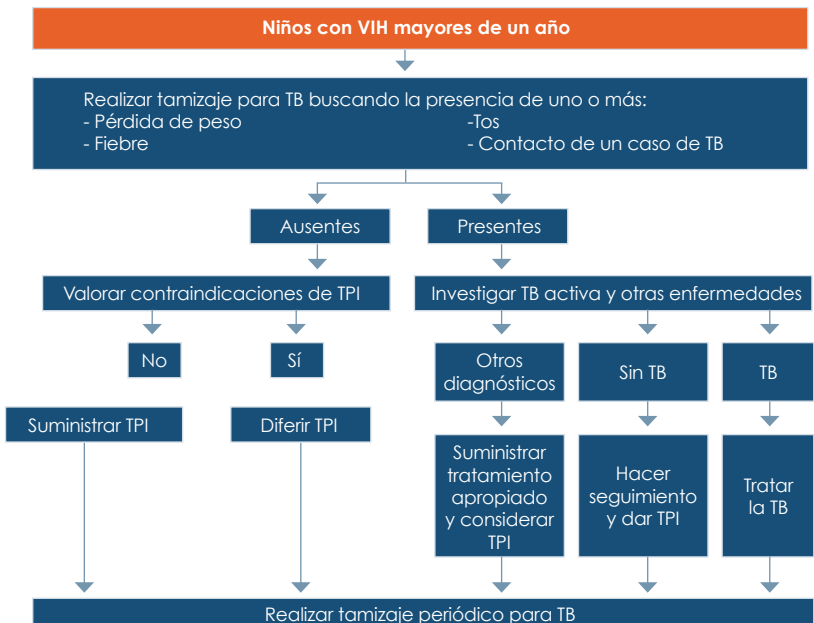
Los padres y cuidadores deben ser informados sobre el riesgo que tienen los niños con VIH de padecer formas graves y diseminadas de TB y se les deberá instruir sobre medidas de prevención. El niño con VIH expuesto a un paciente con TB bacilífero debe ser estudiado para descartar enfermedad y recibir profilaxis o tratamiento completo.

Todo niño menor de 5 años con o sin VIH que es contacto de un caso de TB y en quien se ha descartado TB activa debe recibir isoniacida 10 mg/kg/día (máximo 300 mg/día) durante 6 meses.

De la misma manera, todo niño con VIH de un año de edad en adelante sin presencia de enfermedad ni contacto con un caso de TB debe recibir TPI por 6 meses a la misma dosis mencionada antes (figura 5). Todo niño con VIH menor de un año debe recibir TPI sólo si tiene contacto con un paciente con TB bacilífero.

El suministro de isoniacida en personas con VIH no aumenta el riesgo de desarrollar TB resistente a la isoniacida. La isoniacida no presenta interacciones relevantes con el TAR.

Figura 5. Algoritmo recomendado para el tamizaje de TB y TPI en niños con VIH mayores de un año de edad.



TB, tuberculosis, TPI, terapia preventiva con isoniacida, VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

8.4.2 Profilaxis con TMP/SMX en niños con coinfección TB/VIH (3, 4)

La neumonía por *P. jirovecii* 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 (cuadro 25). Los niños con historia de reacciones adversas graves 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.

Cuadro 25. 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	20/100 mg
6 meses a 5 años o 5 a 15 kg	40/200 mg
6 a 14 años o 15 a 30 kg	80/400 mg
> 14 años o > 30 kg	160/800 mg

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Política de la OMS sobre actividades de colaboración TB/VIH - Guías para programas nacionales y otros interesados directos, 2012. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en/
2. World Health Organization (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition, 2014. Ginebra: WHO; 2014. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/
3. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - Recommendations for a public health approach. Second edition, 2016. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>
4. World Health Organization (WHO). Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: Recommendations for a public health approach-December 2014 Supplement to the 2013 Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Disponible en: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en/
5. Farga V, Caminero J A. Tuberculosis. 3ª edición, 2011. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2011. Disponible en: <http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/tuberculosis>

Capítulo 9

Manejo de otras comorbilidades

En el paciente con coinfección TB/VIH se pueden presentar otras comorbilidades que deben ser tratadas de manera concomitante. A continuación, se presenta el manejo de las más frecuentes, incluidos los tratamientos específicos recomendados.

Las recomendaciones presentadas en este capítulo se basan en las guías de la OMS y de la OPS sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas (1).

9.1 Infecciones de transmisión sexual

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 (ITS) 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. Es por ello que se ha desarrollado el enfoque sindrómico, basado en el reconocimiento de un grupo de signos y síntomas (síndrome) (cuadro 26). El tratamiento recomendado para cada síndrome cura la mayoría de las infecciones responsables de su causa (cuadro 27).

Cuadro 26. Enfoque sindrómico para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual

Sexo	Síndrome	Plan de tratamiento
Hombres	Secreción uretral	Tratar como gonorrea y clamidia. Tratar a la(s) pareja(s).
Mujeres	Flujo vaginal	Tratar como vaginitis (candidiasis/ tricomoniasis/ vaginosis bacteriana) y evaluar tratamiento como gonorrea y clamidia. En caso de sospecha de tricomoniasis, tratar a la(s) pareja(s) como vaginitis. Si se da tratamiento para gonorrea y clamidia, 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.

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.

Cuadro 27. Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual

ITS	Primera opción	Otras opciones
Gonoreea (no complicada)	Cefixima 400 mg VO dosis única y azitromicina 1g VO dosis única, o ceftriaxona 250mg IM dosis única y azitromicina 1g VO dosis única	* Cefixima 400 mg VO dosis única, o ceftriaxona 250mg IM dosis única, o espectinomicina 2 g IM dosis única
Clamidiasis	Azitromicina 1 g VO dosis única, o doxiciclina 100 mg VO c/12 h por 7 días En embarazadas: azitromicina 1g VO dosis única o amoxicilina 500 mg VO c/8 h por 7 días o eritromicina 500 mg VO c/6 h por 7 días	Doxiciclina 100 mg VO c/12 h por 7 días o eritromicina 500 mg VO c/12 h por 7 días, o ofloxacina 200-400 mg VO c/12 h por 7 días
Tricomoniasis (por <i>Trichomonas vaginalis</i>)	Metronidazol 2 g VO dosis única o metronidazol 500 mg VO c/12 h por 7 días En embarazadas o lactantes: Metronidazol 250 mg VO c/8 h por 7 días o metronidazol gel 0,75%, un aplicador lleno (5 g) por vía intravaginal c/12 h por 5 días	Tinidazol 2 g VO dosis única o tinidazol 500 mg VO c/12 h por 5 días
Vaginosis bacteriana	Metronidazol 2 g VO dosis única o metronidazol 500 mg VO c/12 h por 7 días En embarazadas o lactantes: Metronidazol 250 mg VO c/8 h por 7 días o metronidazol gel 0,75% en un aplicador lleno (5 g) por vía intravaginal c/12 h por 5 días o clindamicina 300 mg VO c/12 h por 7 días	Clindamicina crema al 2% en un aplicador lleno (5 g) intravaginal al acostarse por 7 días

ITS	Primera opción	Otras opciones
Candidiasis vaginal	<p>Miconazol 200 mg óvulo vaginal c/24 h por 3 días o clotrimazol 100 mg óvulo c/12 h por 3 días o fluconazol 150 mg VO dosis única</p> <p>En embarazadas o lactantes: Miconazol 200 mg supositorio vaginal c/24 h por 3 días o clotrimazol 100 mg, 1 óvulo c/12 h por 3 días o nistatina 100 000 U, 1 óvulo c/24 h por 14 días</p>	Nistatina 100 000 U, 1 óvulo c/24 h por 14 días o tetraciclina 500 mg VO c/6 h por 14 días
Sífilis (chancro)	<p>Penicilina benzatínica 2,4 millones de unidades IM, dosis única</p> <p>En embarazadas: Penicilina benzatínica 2,4 millones de unidades IM o eritromicina 500 mg VO c/6 h por 15 días</p>	Doxiciclina 100 mg VO c/12 h por 14 días (no usar doxiciclina en embarazadas)
Chancroide	Ciprofloxacina 500 mg VO c/12 h por 3 días o azitromicina 1g VO dosis única o eritromicina 500 mg VO c/6 h por 7 días	Ceftriaxone 250 mg IM dosis única
Linfogranuloma venéreo	<p>Doxiciclina 100 mg VO c/12 h por 21 días o eritromicina 500 mg VO c/6 h por 21 días</p> <p>En embarazadas, lactantes o < 16 años : Azitromicina 1g VO c/semana por 3 semanas o eritromicina 500 mg VO c/6 h por 14 días</p>	Tetraciclina 500 mg VO c/6 h por 21 días
Herpes simple	<p>Infección primaria: Aciclovir 400 mg VO c/8 h por 10 días o aciclovir 200 mg VO 5 veces al día por 10 días</p> <p>Infección recurrente: Aciclovir 400 mg VO c/8 h por 5 días o aciclovir 800 mg c/12 h por 5 días, o 800 mg c/8 h por 2 días</p> <p>En embarazadas o lactantes: Infección primaria**: Aciclovir 400 mg VO c/8 h por 10 días</p> <p>Infección recurrente: Tratar solo cuando el beneficio excede el riesgo de administrar el tratamiento (igual dosis y duración)</p>	Infección primaria: Famciclovir 250 mg VO c/ 8h o valaciclovir 500 mg VO c/12 h por 10 días***

ITS	Primera opción	Otras opciones
<p>Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI)</p>	<p>Tratamiento ambulatorio (escoger un medicamento para cada agente etiológico):</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> Cefixima 400 mg VO dosis única y azitromicina 1g VO dosis única, o ceftriaxona 250mg IM dosis única y azitromicina 1g VO dosis única</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i> Doxiciclina 100 mg VO c/12 h por 14 días o tetraciclina 500 mg VO c/6 h por 14 días o azitromicina 1 g VO diario por 7 días</p> <p>Anaerobios Metronidazol 500 mg VO c/12 h por 14 días</p> <p>Criterios de hospitalización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sospecha de abdomen quirúrgico • Embarazo • Falta de respuesta al tratamiento oral • Intolerancia al tratamiento oral • Absceso salpingo-ovárico <p>Escoger un medicamento para cada agente etiológico:</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i> Ceftriaxona 250 mg IM dosis única o ciprofloxacina* 500 mg VO dosis única o espectinomicina 2 g IM dosis única</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i> Doxiciclina 100 mg VO o IV c/12 h o tetraciclina 500 mg VO c/6 h</p> <p>Anaerobios Metronidazol 500 mg Vo o IV c/12 h o cloranfenicol 500 mg VO o IV c/6 h</p> <p>Todas las opciones anteriores deberán continuarse hasta 2 días después de la mejoría clínica, después de lo cual se indica: Doxiciclina 100 mg VO c/12 h o tetraciclina 500 mg VO c/6 h hasta completar 14 días de tratamiento</p>	<p>Gentamicina 1,5 mg/kg IV c/8 h + clindamicina 900 mg IV c/8 h o ampicilina 2 g IV o IM seguida de 1 g IV c/6 h + gentamicina 80 mg IM c/8 h + metronidazol 500 mg IV c/8 h</p>

ITS	Primera opción	Otras opciones
Granuloma inguinal (tratamiento continuo hasta que todas las lesiones epitelicen completamente)	Azitromicina 1g VO seguido de 500 mg VO 1 vez/día o doxiciclina 100 mg VO c/12 h En embarazadas, lactantes o <16 años: Eritromicina 500 mg VO c/6 h por 7 días o azitromicina 1g VO dosis única	Eritromicina 500 mg VO c/6 h o tetraciclina 500 mg VO c/6 h o trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg VO c/12 h

ITS; infecciones de transmisión sexual; VO, vía oral; IM; vía intramuscular, IV vía intravenosa.

*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).

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

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

Nota 2. Evitar las tetraciclinas en los niños.

9.2 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 veces/día.

Escabiosis

Permetrina loción al 5% o lindano al 1% (hexacloruro de gammabenceno). 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 simple

Infección leve: aciclovir 400 mg VO c/8 h por 5-10 días o aciclovir 200 mg VO 5 veces/día por 7-10 días o valaciclovir 1 g VO c/12 h por 7-10 días

Infección grave: aciclovir 5-10 mg/kg IV c/8 h por 5-10 días

Herpes zóster

Infección leve: aciclovir 800 mg VO 5 veces/día por 7-10 días o valaciclovir 1 g VO c/8 h por 7-10 días

Infección grave (compromiso del sistema nervioso central, diseminado, ocular): aciclovir 10-12 mg/kg IV por 14-21 días

Molusco contagioso

Curetaje o crioterapia o electrocauterización. Agentes tópicos: podofilina o ácido tricloroacético.

9.3 Problemas de la cavidad bucal y gastrointestinales

Candidiasis oral

Nistatina líquida o grageas 500 000 U VO c/6 -8 h por 3-5 días o fluconazol 150 mg VO c/día por 3-5 días.

Candidiasis esofágica

Fluconazol 200 mg IV c/día hasta tolerar la vía oral y luego fluconazol 150 mg VO c/día por 7 días; ambos con o sin metronidazol 500 mg VO c/8 h por 10 días.

Diarrea de etiología desconocida

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

Diarrea bacteriana

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

Diarrea por *Entamoeba histolytica*

Metronidazol 500 mg VO c/8 h por 10 días (trofozoítos) y/o furoato de diloxanida 500 mg VO c/8 h por 10 días (quistes).

Diarrea por *Giardia lamblia*

Metronidazol 250 mg VO c/8 h por 5 días o nitaxozanida 500 mg VO c/12 h por 3 días.

Diarrea por *Strongyloides stercoralis*

Ivermectina 200 µg/kg/día VO c/día por 2 días o albendazol 400 mg VO c/12h por 7 días

Diarrea por *Cryptosporidium parvum*

Nitaxozanida 500 mg VO c/12h por 3 días o paromomicina (aminosidina) 1g VO c/12 h por 1-4 semanas, según respuesta.

9.4 Otros problemas respiratorios

Histoplasmosis

Enfermedad leve a moderada:

Itraconazol 200 mg VO c/8 h (con los alimentos) por 3 días seguidos de 200 mg VO (con alimentos) por 12 meses.

Enfermedad grave o diseminada:

Anfotericina B 1 mg/kg/día IV c/día por 10-14 días seguidos de itraconazol 200 mg VO (con alimentos) por 12 meses.

Neumonía por *P. jirovecii*

Enfermedad leve a moderada (PaO₂ > 70 mmHg o saturación de oxígeno > 90% o frecuencia respiratoria normal):

TMP/SMX 160/800 mg 2 tabletas VO c/8 h por 21 días (15 mg/kg/día según TMP)

Enfermedad grave (PaO₂ < 70 mmHg o saturación de oxígeno < 90% o FR > 30/min) una hora antes de TMP/SMX:

Prednisona 40 mg VO c/12 h por 5 días. Luego: 40 mg VO c/día por 5 días y finalmente 20 mg VO c/día por 11 días y TMP/SMX 160/800 mg, 2 tabletas VO c/8 h por 21 días.

9.5 Problemas neurológicos

Meningitis por criptococo

Anfotericina B 0,7-1 mg/kg/día IV + fluconazol 800 mg/día VO o IV por 2 semanas seguidos de fluconazol 400 mg/día VO por 2 meses.

Toxoplasmosis cerebral

Sulfadiazina 1,5 g VO c/6 h y pirimetamina 100 mg VO. en una sola toma por 1 día seguido de 25 mg VO c/8 h por 6 semanas. Añadir ácido fólico 10 mg VO c/día por la duración del tratamiento o clindamicina 600 mg IV c/6 h y pirimetamina 100 mg VO en una sola toma por 1 día seguido de 25 mg VO c/8 h por 6 semanas. Añadir ácido fólico 10 mg VO c/día mientras dure el tratamiento o TMP/SMX 10/50 mg/kg/día VO c/12 h por 30 días.

9.6 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/mm³ pueden presentarse formas diseminadas difíciles de diagnosticar, sobre todo 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 y PSD. En general, estas micobacterias no son susceptibles a los medicamentos anti-TB de primera línea y su tratamiento debe ser siempre consultado con un médico especialista (cuadro 28).

Cuadro 28. Micobacterias no tuberculosas en personas con VIH

Especie de micobacteria	Forma clínica	Tratamiento de 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	
<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	

Referencias

1. OPS. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Séptima edición: 2017-2018. Washington, D.C. 2016. Disponible en: http://www.paho.org/blogs/paltex/wp-content/uploads/2017/01/tratamient_enf_infecciosas_2017-2018_preliminares.pdf

World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus, 2016. Ginebra: WHO; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>

World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis, 2016. Ginebra: WHO; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/>

World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (syphilis), 2016. Ginebra: WHO; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>

World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae, 2016. Ginebra: WHO; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/syphilis-treatment-guidelines/en/>

Anexos

Anexo 1. Citología por aspiración con aguja fina (CAAF)

Indicaciones

Investigación de las linfadenopatías

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 óptima palpación de la masa.
2. La piel sobre la masa se prepara humedeciéndola con alcohol isopropílico al 70%.
3. Si es diestro, el operador 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 jeringa 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 evacuado por completo 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 deslizando 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 éflico al 95% y ser tratados con la técnica y las tinciones de Papanicolau. Estas tinciones, cuando es posible hacerlas, proporcionan excelentes detalles celulares y pueden indicar el origen celular de un tumor metastásico.
11. Las muestras deberán secarse al aire y prepararlas para tinción de Wright-Giemsa cuando el diagnóstico diferencial incluye tumores de glándulas salivales, linfoproliferativos o grasos.

En la tuberculosis ganglionar la CAAF puede proporcionar evidencia citológica compatible con tuberculosis. La histología de la CAAF puede informar la presencia de inflamación granulomatosa, necrosis caseosa o ambas. Cuando con la CAAF no se establece un diagnóstico preciso, deberá realizarse una biopsia excisional que debe incluir cultivos.

Complicaciones

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

Anexo 2. Toracocentesis

Indicaciones

Persona con VIH y derrame pleural

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.

Pasos para realizar el procedimiento

1. Colocar 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. Identificar el área del derrame mediante la percusión y la auscultación.
3. Desinfectar el área con povidona yodada y mantener una técnica aséptica en todo momento.
4. Introducir 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. Infiltrar la piel y el tejido subcutáneo con lidocaína al 1-2%.
6. Asegurarse de que la aguja penetre por arriba del borde superior de la costilla (los vasos y nervios intercostales se hallan localizados cerca del borde inferior de la costilla).
7. Empujar con suavidad una aguja calibre 20-21, anestesiarse la pleura y aspirar suavemente hasta que obtener líquido pleural en la jeringuilla, retirar la aguja y observar la profundidad necesaria para la aguja de toracocentesis.
8. En el sitio donde se infiltró, introducir 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. Insertar la aguja con lentitud sobre el borde superior de la costilla y aspirar con suavidad a medida que avanza.
10. Cuando se obtiene líquido pleural, colocar una pinza o hemostática en la aguja para evitar que inadvertidamente se introduzca con mayor profundidad.
11. Aspirar la cantidad de líquido necesaria (en general, 100 mL para diagnóstico). No es conveniente aspirar más de 1 500 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. Retirar la aguja con delicadeza.

12. Lo ideal es obtener los niveles de glucosa, proteínas y DHL séricas.
13. Enviar el líquido pleural al laboratorio para análisis citoquímico que permita distinguir un exudado de un trasudado.

a. Tubo 1: proteínas e, idealmente DHL.

b. Tubos 2, 3 y 4 para:

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

Complicaciones

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

Anexo 3. Punción lumbar

Indicaciones

Sospecha de meningitis tuberculosa

Contraindicaciones

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

Procedimiento

1. Hacer un fondo de ojo cuidadoso. Si se sospecha aumento de la presión intracraneal y/o una lesión ocupante de espacio en el SNC, se debe realizar una tomografía cerebral antes de la punción lumbar.
 2. Colocar al paciente en decúbito lateral con la espalda flexionada (hombros hacia adelante y muslos contra el abdomen).
 3. Identificar el espacio entre L4-L5 (una línea imaginaria entre las crestas ilíacas).
 4. Desinfectar el área con solución de povidona yodada.
 5. Anestesiarse la piel y el tejido subcutáneo infiltrando lidocaína al 1-2%.
 6. Introducir con suavidad 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. Retirar el estilete y, si se observa salida de LCR, mida la presión de apertura del LCR (normal es de 100 a 200 mm H₂O).
 - a. Si la presión está elevada, instruir al paciente para que se relaje y asegurarse 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, extraer sólo 5 mL de LCR y retirar la aguja de inmediato.
 7. Recolectar 5-10 mL de líquido cefalorraquídeo en cuatro tubos (2 mL/tubo).
 8. Medir la presión de cierre, retirar el manómetro y la válvula y colocar el estilete antes de retirar la aguja de punción lumbar. Aplicar presión en el sitio de punción con una gasa estéril por varios minutos.
 9. Instruir 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).
 10. Enviar 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

Anexo 4. Paracentesis

Indicaciones

Sospecha de tuberculosis peritoneal

Contraindicaciones

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

Procedimiento

1. Vaciar la vejiga del paciente (la inserción de una sonda vesical puede ser necesaria en algunos pacientes).
2. Para identificar el sitio de la paracentesis, localizar primero el músculo recto. Un buen lugar para la punción es aproximadamente 2-3 cm lateral al borde del músculo recto en los cuadrantes abdominales inferiores. Evitar 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).

Un sitio alternativo es la línea alba a 3-4 cm por debajo del ombligo.

3. Limpiar el área con povidona-yodada y cubrir el abdomen con campos estériles.
4. Anestesiarse el sitio de punción con lidocaína al 1-2%.
5. Insertar con cuidado la aguja (adaptada a una jeringa) en forma perpendicular a la piel. Se escucha un leve sonido 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. Empujar la aguja con cuidado para evitar que se hunda demasiado profundo.
6. Extraer la cantidad necesaria de líquido para diagnóstico o tratamiento. No extraer más de 1 litro de líquido ascítico en un paciente con poco edema o hemodinámicamente inestable.

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



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



9 789275 319857