PROFILAXIS ANTIMICROBIANA, UN TEMA SIEMPRE VIGENTE. ¿ES NECESARIA, CUÁL Y CUÁNDO?

Profilaxis antimicrobiana: Tuberculosis

CARLOS PÉREZ C.

Tuberculosis chemoprophylaxis

Palabras claves: Tuberculosis; Quimioprofilaxis.

Key words: Tuberculosis; Chemoprophylaxis.

Antecedentes

Cada año ocurren alrededor de 8,5 millones de nuevos casos de TBC en el mundo. Durante el mismo período fallecen cerca de 2 millones de enfermos con esta infección (OMS). Se estima que existen aproximadamente 1,7 billones de personas un tercio de la humanidad-, infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*¹. En Chile la incidencia de TBC es de 19,8 por 100.000 habitantes, lo que nos sitúa dentro de los países en vías de erradicación de la enfermedad. La transmisión de *M. tuberculosis* desde personas con TBC activa ha disminuido en países desarrollados, debido al tratamiento y medidas de control. El foco de atención se ha desplazado entonces hacia la prevención de la TBC activa en personas con infección latente.

En la mayoría de las personas la infección por *M. tuberculosis* es inicialmente contenida por el sistema inmune y permanece en estado latente, pudiendo reactivarse con posterioridad, especialmente cuando se produce una disminución en la respuesta inmune celular. En ese momento la persona con infección activa se convierte en una fuente de nuevas infecciones.

En Chile para prevenir la TBC se vacuna con BCG, como parte del Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud. El test cutáneo de tuberculina ("*purified protein derivative*"-PPD), permite detectar infección latente. La reacción de tuberculina puede ser débilmente positiva luego de colocado el BCG (5 a 10 mm). Sin embargo, reacciones > 10 mm no deben ser atribuidas a BCG. Sólo aproximadamente 8% de las personas que recibieron BCG al

momento de nacer tienen PPD (+) después de 15 años². Se efectúa PPD a pacientes con sospecha de infección activa, contactos de pacientes y en portadores de algunas enfermedades con mayor riesgo de reactivación (ej. portadores de infección por VIH). Existe un test que mide la liberación de interferón γ en sangre total siguiendo a una estimulación con PPD (aprobado por la FDA); tiene una muy buena correlación con el test de tuberculina³.

Infección tuberculosa latente: Riesgo de progresión a infección activa²

Existen varios grupos de pacientes con mayor riesgo de infección o reactivación tuberculosa, que se detallan a continuación:

- Personas con riesgo aumentado de exposición: contacto estrecho reciente con personas con TBC activa. Trabajadores de la salud.
- Personas con mayor riesgo de infección tuberculosa: nacidos en países con alta prevalencia. Vagabundos.
- Riesgo aumentado de reactivación: pacientes infectados con VIH. Portadores de insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, silicosis, sometidos a tratamiento inmunosupresor, portadores de cáncer especialmente hematológico, desnutridos, gastrectomizados.

El riesgo de reactivación de una infección latente a lo largo de la vida fluctúa entre 5 y 10%. El riesgo varía dependiendo de la edad, tamaño de la reacción de tuberculina y presencia o ausencia de condiciones médicas específicas.

Horsburg recientemente publicó un análisis de artículos publicados entre 1949 y 2003, respecto al riesgo de reactivación de TBC en distintos grupos de riesgo⁴. En los pacientes con reacción de tuberculina conocidamente reactiva, el riesgo anual de reactivación es de 0,11% como promedio, en cambio en aquellos con conversión reciente el riesgo fluctúa entre 0,12 y 0,56% al año, dependiendo de la edad y tamaño de la reacción de tuberculina. El riesgo de reactivación a lo largo de toda la vida para los pacientes con PPD reactivo conocido varía desde 2% en pacientes mayores, hasta 13% en niños bajo 5 años de edad con induración > 15 mm. Para el caso de los pacientes con conversión reciente el riesgo de reactivación varía entre 2 y 17%. En los pacientes con condiciones médicas específicas que disminuyen la respuesta inmune, el riesgo de reactivación es significativamente mayor, y puede ser cercano al 100% a lo largo de la vida para pacientes con TBC cicatrizal o infección por VIH, dependiendo de la edad y el tamaño de la induración. En la Tabla 1 se muestra el riesgo relativo de reactivación en diferentes condiciones médicas.

Quimioprofilaxis

El concepto de quimioprofilaxis se refiere a el uso de uno o más fármacos antituberculosos en pacientes con evidencias de infección latente (PPD (+)), para evitar la progresión a infección activa. Siempre debe descartarse infección activa antes de iniciar una quimioprofilaxis, con radiografía de tórax, baciloscopias y cultivo para micobacterias según proceda. Se ha utilizado varios fármacos anti-tuberculosos siendo isoniazida el de elección¹.

Tabla 1. Riesgo relativo de reactivación de tuberculosis en personas con PPD (+) y condiciones médicas que alteran el control inmune de *Mycobacterium tuberculosis* (modificada de Horsburg CR. Ref 4)

Condición	Riesgo relativo (95% IC)
SIDA	9,7 (8,7-11,3)
TBC antigua cicatrizal	5,2 (3,4-8,0)
Insuficiencia renal crónica	2,4 (2,1-2,8)
Tratamiento con infliximab	2,0 (0,7-5,5)
Diabetes mellitus mal controlada	1,7 (1,5-2,2)
Silicosis	1,7 (1,3-2,1)
Gastrectomía	1,4 (1,1-1,9)

- Isoniazida: Más de 70.000 personas han sido evaluadas en ensayos randomizados controlados. Tiene una efectividad estimada de 60% (25 a 90%) para prevenir la aparición de TBC activa. Se utiliza en dosis de 300 mg/día o 900 mg 2 veces por semana, durante 6 meses (65% efectividad) a 12 meses (75% efectividad). Las principales toxicidades asociadas al uso de isoniazida son hepática (0,1% en promedio a 2,3% a partir de los 50 años de edad) y la neuropatía periférica (2%) que se previene con la administración de piridoxina.
- Rifampicina: Existe sólo un estudio, en pacientes con silicosis, en que se compara con isoniazida mostrando resultados similares. Se utiliza en dosis de 600 mg/día durante 4 meses. Las principales toxicidades son la hepatitis, reacciones de hipersensibilidad con desarrollo de rash cutáneo y trombocitopenia. Tiene también el riesgo potencial de interacción con otros fármacos.
- Rifampicina más pirazinamida: Se ha demostrado su efectividad en pacientes co-infectados con VIH. Se utiliza rifampicina en dosis de 5 mg/kg/día (máximo 300 mg) más pirazinamida 15-20 mg/kg/día (máximo 2.000 mg) día durante 2 meses. Con respecto a la toxicidad se ha reportado hepatitis severa (8 muertes reportadas) y ~ 8% de los pacientes tiene elevación significativa de transaminasas (comparado con 1% observado con isoniazida). Con menor frecuencia se observan rash, trombocitopenia o artralgias.

Situaciones especiales

Infección por VIH: Se ha recomendado profilaxis primaria para pacientes con CD4+ < 200 mm³ que viven en zonas con alta prevalencia de TBC. Varios estudios no han demostrado beneficio. En un estudio reciente de 319 pacientes infectados por VIH anérgicos se randomizó los pacientes a isoniazida por 6 meses, rifampicina + isoniazida durante 3 meses, rifampicina + pirazinamida por 2 meses o no tratamiento. No hubo diferencias en el desarrollo de una TBC¹.

Lupus eritematoso sistémico (LES): Existe un riesgo elevado de reactivación de TBC latente en pacientes que reciben inmunosupresión importante y viven en zonas de alta endemia de infección tuberculosa. En un estudio en India de 97 pacientes con LES en tratamiento corticoesteroideal se utilizó quimioprofilaxis con HIN 300 mg/día

durante 1 año (+ piridoxina 10 mg/día). La frecuencia de TBC activa disminuyó desde 11% (control histórico) a 2%⁶. Esta situación no se extrapola necesariamente a la realidad chilena.

Conclusiones

- La transmisión de *M. tuberculosis* desde personas con TBC activa ha disminuido, por lo que la atención se debe centrar en la prevención de la reactivación en personas con infección latente.
- El riesgo de reactivación a lo largo de la vida varía dependiendo de la edad, tamaño de la reacción de tuberculina y presencia o ausencia de condiciones médicas específicas.
- La quimioprofilaxis evita la progresión desde infección latente a infección activa.
- Se debe identificar pacientes con riesgo elevado de reactivación.
- Isoniazida es el fármaco anti-tuberculoso de elección pero existen alternativas.

Bibliografía

- 1.- Jasmer R M, Nahid P, Hopewell P. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002; 347: 1860-6.
- 2.- Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 621-5.
- 3.- Mazurek G H, LoBue P A, Daley C L, Bernardo J, Lardizabal A A, Bishai W R, et al. Comparison of a whole-blood interferon- γ assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. JAMA 2001; 286: 1740-7.
- 4.- Horsburg C R. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2004; 350: 2060-7.
- 5.- Rivero A, López-Cortés L, Castillo R, Lozano F, García M A, Díez F, et al. Randomized trial of three regimens to prevent tuberculosis in HIV-infected patients with anergy. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 287-92.
- 6.- Gaitonde S, Pathan E, Sule A, Mittal G, Joshi V R. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemics lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. Ann Rheum Dis 2002; 61: 251-3.

Correspondencia a:
Carlos Pérez Cortés
cape@med.puc.cl