



Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR

Grupo de Trabajo TIR (Tuberculosis e infecciones respiratorias)
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

Introducción

Este informe se halla sujeto a probables y sustanciales modificaciones en un futuro próximo debido a la existencia, en curso, de estudios de quimioprofilaxis de 2-3 meses de duración mediante la asociación de fármacos, con resultados prometedores.

Con quimioprofilaxis de esta duración se confía en superar la dificultad en su correcto cumplimiento que, como consecuencia del largo tratamiento preventivo actual, se observa en países y grupos sociales determinados. Entre estos últimos destaca el de coinfectados por tuberculosis y VIH, en el que está especialmente indicada la quimioprofilaxis.

Por último, vale la pena resaltar el cambio en las recomendaciones de quimioprofilaxis realizado por el CDC (Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA) que reduce sus indicaciones en los infectados de bajo riesgo. Con esta conducta se aproxima a las normas europeas, que han aplicado, desde siempre, indicaciones más limitadas de la quimioprofilaxis.

Quimioprofilaxis antituberculosa

Consiste en la administración de fármacos con finalidad preventiva.

Quimioprofilaxis primaria

Tiene como objetivo evitar la implantación de la infección tuberculosa en personas con riesgo de contagio.

En la elaboración de este informe han participado:

P. de March Ayuela (Barcelona).

A. Espinar Martín (Barcelona).

A. Gatón Rosón (Santander).

J.M. Pina Gutiérrez (Terrassa, Barcelona).

R. Rey Durán (Madrid) y

R. Vidal Plá (Barcelona)

Miembros del grupo de trabajo TIR (Tuberculosis e infecciones respiratorias) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR

Arch Bronconeumol 1992; 28:270-278

Indicaciones: En no reactivos a la tuberculina (excluidas situaciones de anergia), convivientes y contactos íntimos de enfermos tuberculosos con baciloscopia positiva (bacilíferos).

Duración: Mientras exista contacto con la fuente de infección. El fármaco sólo protege de la infección mientras se administra, pero debe mantenerse 2-3 meses después de interrumpido el contacto y repetir, al cabo de este tiempo, la prueba de la tuberculina. Si resulta negativa, se suspende la medicación, mientras que si es positiva se continuará con la quimioprofilaxis, en este caso secundaria, durante el tiempo programado para esta última.

Medicamento y dosis: Isoniazida, 5 mg/kg/día, hasta un máximo de 300, en dosis única.

Seguimiento: Un control a las 4 semanas, de estímulo y supervisión del cumplimiento de la terapéutica (anexo n.º1) y detección de posible toxicidad (anexo n.º 2), además de un último control previo al alta.

Quimioprofilaxis secundaria:

Pretende evitar que el infectado desarrolle la enfermedad tuberculosa.

El diagnóstico de infección tuberculosa se basa en el resultado de la prueba de la tuberculina (anexos n.ºs 3 y 4; algoritmos n.ºs 1 y 2).

Indicaciones: Pueden ser absolutas y relativas:

Absolutas: Cuando la probabilidad de desarrollar la enfermedad es de tal entidad, que la relación beneficio/riesgo de la quimioprofilaxis siempre es claramente favorable para su instauración.

Relativas: En estos casos, la relación beneficio/riesgo, no es tan significativa, y el establecimiento de la quimioprofilaxis requiere una valoración individual.

Por otra parte, la edad del infectado es un factor importante para valorar la relación beneficio/riesgo. A menor edad, menos tiempo transcurrido desde la infección y por tanto, mayor probabilidad de desarrollar



ALGORITMO N.º 1
Interpretación de la prueba de la tuberculina (Mantoux)

MANTOUX			
<i>Induración ≥ 5 mm</i>			
Vacunados con BCG ²			
<i>Induración < 5 mm Mantoux negativo¹</i>	<i>Induración 5-14 mm Mantoux positivo (Probable origen vacunal)</i>	<i>Induración ≥ 15 mm Mantoux positivo (Probablemente por infección tuberculosa natural)</i>	<i>No vacunados Mantoux positivo (Por infección tuberculosa natural)³</i>

¹En el caso de vacunados con BCG y de no vacunados mayores de 65 años, actuar como se recomienda en el algoritmo n.º 2.

²Valorar en todos los casos:

- riesgo de infección al que haya podido estar sometido el vacunado (exposición a fuente bacilífera, prevalencia de infección de su comunidad), a mayor riesgo más probable que el origen no sea vacunal;
- tiempo transcurrido de la vacunación; si hace más de 10-15 años, menos probable que sea vacunal.
- existencia de pruebas tuberculínicas previas; cuanto más repetidas hayan sido, mayor estímulo de la sensibilidad tuberculínica vacunal y por tanto mayor duración y capacidad de respuesta

³Como la infección por micobacterias atípicas, en nuestro medio, no se ha demostrado que sea significativa, en este caso hay que aceptar que la sensibilidad tuberculínica es por infección tuberculosa natural.

ALGORITMO N.º 2
Detección del efecto estimulador o de empuje (*booster effect*) de la tuberculina

Mantoux < 5 Vacunados por BCG y no vacunados mayores de 65 años Repetir Mantoux (<i>two step testing</i> o Mantoux 2 escalón) 7-10 días después			
Mantoux ≥ 5 mm			
Vacunados con BCG			
<i>Mantoux < 5 mm Mantoux negativo</i>	<i>Mantoux 5-14 mm Mantoux positivo (de origen vacunal)</i>	<i>Mantoux ≥ 15 mm Mantoux positivo (por infección tuberculosa natural, en especial si existe antecedente de exposición a fuente bacilífera)</i>	<i>No vacunados Mantoux positivo (por infección tuberculosa natural)</i>

la enfermedad, además de que por la mayor expectativa de vida existe una acumulación de riesgo. Por contra, a más edad sucede lo contrario y por otra parte existe un incremento de toxicidad.

Con este planteamiento, las indicaciones de quimioprofilaxis secundaria pueden clasificarse en:

- Absolutas sin límite de edad,
- Absolutas con límite de edad,
- Relativas sin límite de edad y
- Relativas con límite de edad

Indicaciones absolutas sin límite de edad:

1. Infectados por VIH con Mantoux ≥ 5 mm, sin tener en cuenta el antecedente de vacunación BCG.

Los infectados por VIH con Mantoux negativo deben ser valorados en un centro especializado, dado el elevado porcentaje de anergia que en ellos puede existir.

2. Convertores de la reacción tuberculínica:

-Sin antecedente de vacunación BCG: Cuando la induración obtenida con el Mantoux, pasa, en un plazo inferior a los 2 años, de menos de 5 mm a 10 o más.

-Con antecedente de vacunación BCG: Si la induración pasa, en un plazo inferior a 2 años, de menos de 5 mm a 15, o más.

No obstante hay que tener en cuenta que pueden existir convertores con un incremento del Mantoux inferior a los citados. Por ello, es necesario valorar en cada caso las circunstancias epidemiológicas y clínicas que puedan concurrir.

3. Fibróticos: Portadores de lesiones fibróticas estables (imágenes en la radiografía del tórax compatibles con tuberculosis no evolutiva durante 1 año, con cultivos negativos y no tratados previamente. Se excluyen las calcificaciones y paquipleuritis) con Mantoux ≥ 5 mm, sin tener en cuenta el antecedente de vacunación BCG.

4. Personas con riesgo especial:

-Miembros de familias con microepidemias (2 o más casos de tuberculosis).

-Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

-Silicóticos.

En las tres situaciones con Mantoux ≥ 5 mm, sin tener en cuenta el antecedente de vacunación BCG.



ALGORITMO N.º 3
Contactos ≤ 20 años de edad
Convivientes y contactos íntimos de enfermos tuberculosos bacilíferos

Mantoux negativo (< 5 mm)						
Vacunados 7 días después Mantoux 2º escalón (two step testing)					No vacunados 2 meses QP, después Mantoux	
≥ 15 mm QP 2. ^a	14-5 mm QP 2 meses, después Mantoux		< 5 mm QP 2 meses, después Mantoux		≥ 5 mm QP 2. ^a	< 5 mm FIN
	≥ 15 mm QP 2. ^a	14-5 mm FIN ¹	≥ 5 mm QP 2. ^a	< 5 mm FIN		

¹ Se continuará no obstante con isoniazida hasta completar la QP 2.^a, si el grado de relación de la persona con el caso índice sugiere alta probabilidad de infección
 QP = quimioprofilaxis; QP 2.^a = quimioprofilaxis secundaria

ALGORITMO N.º 4
Contactos > 20 años de edad, convivientes y contactos íntimos de enfermos tuberculosos bacilíferos

Mantoux negativo (< 5 mm)						
Vacunados De cualquier edad 7 días después Mantoux 2º escalón (two step testing)				No vacunados		
≥ 15 mm QP 2. ^a	14-5 mm 2 meses ⁽¹⁾ después Mantoux		< 5 mm 2 meses ⁽¹⁾ después Mantoux		21-65 años 2 meses después Mantoux ⁽¹⁾	
					65 años 7 días después 2º escalón (two step testing)	
					≥ 5 mm QP 2. ^{a(3)}	< 5 mm FIN
		≥ 15 mm QP 2. ^a	14-5 mm FIN ⁽²⁾	≥ 5 mm QP 2. ^{a(3)}	< 5 mm FIN	≥ 5 mm QP 2. ^{a(3)}
						< 5 mm 2 meses ⁽¹⁾ después Mantoux
						≥ 5 mm QP 2. ^{a(3)}
						< 5 mm FIN

⁽¹⁾ Se iniciará quimioprofilaxis (QP) según el grado de relación o riesgo de infección.
⁽²⁾ Se iniciará o continuará quimioprofilaxis (QP) hasta completar la QP 2.^a, si las circunstancias epidemiológicas lo aconsejan.
⁽³⁾ En estos casos la indicación de la QP 2.^a es la correspondiente a una conversión tuberculínica.

Indicaciones absolutas con límite de edad

1. Contactos de edad ≤ 20 años.
 - Convivientes y contactos íntimos de enfermos tuberculosos, con Mantoux ≥ 5 mm, sin valorar el antecedente vacunación BCG.
 - En los contactos íntimos de bacilíferos, con Mantoux negativo, dado el riesgo de contagio al que han estado sometidos y por poder encontrarse en el período prealérgico de su respuesta a la tuberculina, iniciarán Qp hasta la realización de un nuevo Mantoux a los 2-3 meses. Si es también negativo, se retira la Qp; si este segundo Mantoux demuestra conversión tuberculínica, debe descartarse enfermedad tuberculosa y continuar hasta completar la Qp 2.^a.
 - Si hay antecedente de vacunación BCG, tras leer el Mantoux negativo se inicia igualmente Qp y 7 días más tarde se efectúa un nuevo Mantoux (2.º escalón), para detectar un posible efecto empuje (booster) (algoritmo n.º 2) y se sigue la metodología señalada en el algoritmo n.º 3.
2. Infectados menores de 16 años (algoritmo n.º 1 y anexo n.º 3).

Indicaciones relativas sin límite de edad

1. Contactos de edad > 20 años.
 - Convivientes y contactos íntimos de enfermos ba-

- cilíferos, con Mantoux ≥ 5 mm, sin tener en cuenta el antecedente de vacunación BCG.
- En los contactos íntimos de bacilíferos, con Mantoux negativo, no se iniciará Qp, a no ser que las circunstancias epidemiológicas lo aconsejen. A los 2-3 meses se realizará un segundo Mantoux. Si también es negativo no se hará nada; si este segundo Mantoux demuestra conversión tuberculínica, se descartará la enfermedad tuberculosa y se iniciará o continuará la Qp 2.^a (algoritmo n.º 4).
- Si hay antecedente de vacunación BCG o si la edad del contacto es > de 65 años, 7 días después del primer Mantoux negativo se efectúa un nuevo Mantoux (2.º escalón), para detectar un posible efecto empuje (booster) (algoritmo n.º 2) y se sigue la metodología señalada en el algoritmo n.º 3.
- 2. Infectados (anexo n.º 3 y algoritmo n.º 1) con riesgo individual, por hallarse en algunas de las siguientes situaciones:
 - Diabetes insulino dependiente.
 - Enfermedades inmunodepresoras: leucosis, linfomas y otras neoplasias.
 - Terapia inmunosupresora prolongada.
 - Desnutrición: síndromes de malabsorción, gastrectomía, derivación intestinal.
 - Alcoholismo.
 - Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis.



3. Infectados (anexo n.º 3 y algoritmo n.º 1) con riesgo social y epidemiológico:

- Cuidadores de guarderías infantiles.
- Profesores de niños y jóvenes.
- Personal sanitario (tocología, pediatría, ancianos, inmunodeprimidos).
- Personal de prisiones.
- Otras profesiones o actividades con riesgo social.
- Marginados sociales.

Indicaciones relativas con límite de edad:

Infectados (anexos n.º 3 y algoritmo n.º 1) no incluidos en ninguno de los grupos anteriores.

- Con edades comprendidas entre 16 y 20 años.
- Con edades comprendidas entre 16 y 35 años, si son inmigrantes que procedan de países con alta prevalencia de infección tuberculosa.

Duración: La duración óptima de la Qp 2.^a es de 12 meses, pero la de 6 meses confiere también un alto grado de protección y ha demostrado la mejor relación cumplimiento/coste/beneficio.

Una duración superior a 12 meses es innecesaria e inferior a 6 meses inaceptable.

Por lo tanto se aconseja que la duración sea como mínimo de 6 meses, excepto en los infectados por VIH, en los fibróticos con lesiones mayores de 2 cm de diámetro y en los silicóticos. En estas tres situaciones citadas deberá ser de 12 meses.

Medicamento y dosis: Isoniazida, 5 mg/kg/día, hasta un máximo de 300, en dosis única.

En los casos de resistencia o intolerancia a este fármaco, existen 3 alternativas: *a)* administrar rifampicina (10 mg/kg/día, 6 meses); *b)* cuando no hay intolerancia, emplear isoniazida, si no es absolutamente concluyente la isoniazido-resistencia y *c)* abstención y vigilancia (2 años). Esta última alternativa ha mostrado los peores resultados.

Seguimiento: Deben efectuarse controles de estímulo, así como del cumplimiento terapéutico (anexo n.º 1) y para la detección clínica de intolerancia (anexo n.º 2).

Se informará al paciente respecto a los síntomas de toxicidad por la isoniazida para que, en su caso, consulte y así procurar que su detección sea lo más precoz posible.

El control será mensual los 2 primeros meses y bimensual durante el resto de la Qp 2.^a.

En los pacientes con factores de riesgo hepático previo o con sospecha de toxicidad hepática, debe hacerse una valoración analítica, y en el caso de elevación de las transaminasas más de cinco veces los valores de referencia y/o alteración importante de la clínica u otros análisis hepáticos, debe suspenderse definitivamente la quimioprofilaxis y controlar al paciente durante 2 años.

En caso de elevaciones inferiores de las transaminasas y sin clínica, puede continuarse con la quimioprofilaxis con controles analíticos y clínicos más frecuentes.

Contraindicaciones de la quimioprofilaxis antituberculosa

-Existencia de enfermedad tuberculosa pulmonar o extrapulmonar. En los infectados por VIH, debe tenerse en cuenta la probabilidad de una tuberculosis desconocida o de difícil diagnóstico.

-Antecedente de quimioterapia antituberculosa, correcta o incorrecta.

-Antecedente de quimioprofilaxis antituberculosa correcta.

-Imposibilidad de control y cumplimiento de la quimioprofilaxis.

-Hepatopatía activa de cualquier etiología.

-Hepatopatía crónica. Valoración individual.

-Hipersensibilidad a la isoniazida.

Quimioprofilaxis antituberculosa en situaciones especiales

-Embarazo: Cuando exista indicación absoluta, la Qp 2.^a se aplicará normalmente. En los casos con indicación relativa, se iniciará después del parto.

-En situaciones de anergia tuberculínica (anexo n.º 3), algunas de las cuales favorecen el desarrollo de la tuberculosis, la indicación de Qp 2.^a se basará en la existencia de antecedente de Mantoux positivo y/o de contacto íntimo reciente con enfermo tuberculoso bacilífero.

-En el caso de indicación absoluta de Qp 2.^a, con fundadas dudas de su cumplimiento (UDVP, internos en centros penitenciarios, correctivos o de educación especial...) se puede hacer tratamiento intermitente supervisado con isoniazida, 15 mg/kg/día (sin sobrepasar 900 mg/día) 2 días a la semana.

-Cuando en personas que siguen tratamiento medicamentoso, se indica la quimioprofilaxis, se tendrá en cuenta las interacciones farmacológicas del agente empleado en el tratamiento preventivo. En el anexo n.º 2 se exponen las interacciones medicamentosas de la isoniazida.

ANEXO N.º 1

Control del cumplimiento de la quimioprofilaxis con isoniazida

La acetil-isoniazida es el principal metabolito de la isoniazida. Tras la administración del fármaco es posible hallarlo en orina hasta pasadas 12 e incluso 24 horas (acetiladores lentos).

Técnica (Eidus y Hamilton)

Reactivo: Solución al 10/100 de cianuro potásico, o sódico, en agua destilada y solución al 10/100 de cloramina T en agua destilada.

-Conservar ambos reactivos en envases de vidrio oscuro (protección de la luz).

Práctica: En un tubo corto de hemólisis y, necesariamente, por este orden: IV gotas de orina, IV gotas



de disolución de cianuro y IX gotas de disolución de cloramina T.

Resultado: Es positivo si aparece una coloración roja intensa en el transcurso de 1 minuto. Si la coloración sólo es sonrosada y aparece lentamente, indica que sólo existen vestigios del metabolito.

Esta técnica es de gran fiabilidad. No da lugar a resultados falsos positivos o negativos.

ANEXO N.º 2

Toxicidad de la isoniazida

Poco frecuente:

Hipersensibilidad. Pelagra. Anemia hemolítica (raras).

Toxicidad neurológica: dosisdependiente; muy rara a la dosis habitual en el SNC y neuritis periférica.

Situaciones predisponentes:

Metabolismo acetilador lento, embarazo, nutrición deficiente, edad avanzada, alcoholismo, diabetes, uremia, hepatitis crónica.

Síntomas: en extremidades inferiores primero, y después en las superiores. Parestesia, anestesia periférica, analgesia, pérdida de sensibilidad a nivel articular y a las vibraciones e hipersensibilidad en la región gemelar. Disminución de los reflejos aquileo y rotuliano. Debilidad muscular.

Tratamiento: vitamina B₆.

Frecuente

Toxicidad hepática:

Leve: frecuencia, 25 %. Elevación transitoria y asintomática de las transaminasas. Por su evolución autolimitada no justifica suspender la quimioprofilaxis.

Grave: frecuencia, 0,5 %-1 %. Se caracteriza porque, además de existir alteraciones de la bioquímica hepática, se acompaña de sintomatología: anorexia, náuseas, vómitos, disconfort o dolor abdominal (cuadrante superior derecho), elevación febril y en ocasiones coluria e ictericia. En el 50 %, ocurre en el 1.º trimestre de la quimioprofilaxis y en el 70 % en los seis primeros meses.

No guarda relación con la dosis, es independiente del tipo acetilador y su frecuencia es mayor en alcohólicos y hepatópatas, y aumenta con la edad (el riesgo de hepatotoxicidad comienza a ser significativo a partir de los 35 años). No tiene tratamiento. Regresa tras suprimir la droga. Probable evolución fatal si se continúa administrando a pesar de existir datos bioquímicos y clínicos de toxicidad hepática.

Interacciones medicamentosas de la isoniazida

Potencia el efecto de: hidantoína, disulfiram, warfarina, diazepam, carbamezapina y haloperidol.

Disminuye el efecto del quetoconazol.

El alcohol y barbitúricos, potencian su absorción y aumentan la hepatotoxicidad.

El alcohol disminuye el efecto de la isoniazida.

El hidróxido de aluminio disminuye la absorción de isoniazida (administrarla 1 hora antes del antiácido).

ANEXO N.º 3

Interpretación de la prueba de la tuberculina en relación con la indicación de quimioprofilaxis

La prueba de la tuberculina se lleva a cabo mediante la intradermorreacción de Mantoux con 2 U de PPD-RT 23, dosis bioequivalente a 5 U de PPD-S. Si se realiza con otro PPD comercial su dosis debe respetar la citada bioequivalencia.

Se produce reacción a la tuberculina cuando, en ausencia de anergia, existe infección por *Mycobacterium tuberculosis* y/o vacunación BCG y/o infección por micobacterias atípicas; se considera que la respuesta es positiva, si a las 48-72 horas de realizado el Mantoux se observa una induración, cuyo diámetro transversal al eje longitudinal del antebrazo es ≥ 5 mm.

En nuestro medio no se ha demostrado que la infección por micobacterias atípicas tenga una prevalencia significativa. Por tanto, las induraciones que se obtienen tras la práctica del Mantoux deben atribuirse a infección tuberculosa natural o a vacunación BCG. Como quiera que ambas circunstancias pueden coexistir y se estima que, en nuestra comunidad, alrededor del 65 % de los menores de 40 años han sido vacunados, es necesario conocer la existencia del antecedente de vacunación BCG para interpretar correctamente el resultado de la prueba de la tuberculina, pues si se acepta que su positividad (≥ 5 mm) es debida a infección tuberculosa, se debe valorar la indicación de quimioprofilaxis.

Existencia de antecedente de vacunación BCG (comprobar cicatriz post-vacunal)

-Mantoux ≥ 5 mm

No existe ningún criterio basado en el diámetro de la induración obtenida con el Mantoux que permita distinguir, con certeza, que el resultado obtenido se deba a vacunación BCG o a infección tuberculosa natural. Aunque, en general, el tamaño de una respuesta vacunal no suele sobrepasar 15 mm, en ocasiones pueden observarse diámetros superiores, pero nunca necrosis y/o vesiculación.

Por otra parte, en la interpretación del Mantoux en el vacunado también hay que tener en cuenta:

a) El riesgo de infección tuberculosa de su medio, así como del grupo de la comunidad al que pertenezca y si tiene historia reciente de exposición a fuente bacilífera. A mayor riesgo de infección tuberculosa, más probabilidad de que el Mantoux se deba a infección tuberculosa natural.

b) El tiempo transcurrido desde la vacunación, ya que la sensibilidad tuberculínica inducida por la vacunación BCG es menos duradera que la desencadenada por la infección tuberculosa natural y aunque, en este sentido, no se puede precisar, probablemente pierde significación el origen vacunal del Mantoux a partir de 10-15 años de la vacunación.

c) Las pruebas tuberculínicas previas, de tal modo, que si han sido repetidas, la interpretación de los



resultados de pruebas posteriores resulta impredecible debido al efecto estimulador o de empuje (*booster effect*); (anexo n.º 4) del antígeno tuberculínico. Por esta razón, siempre hay que indagar la práctica de pruebas tuberculínicas previas a aquella cuyo resultado se vaya a interpretar.

Por tanto, teniendo siempre en cuenta las circunstancias a/b/c citadas, se puede considerar prácticamente que:

Mantoux = 5-14 mm: probable origen vacunal.

Mantoux \geq 15 mm: la mayor probabilidad corresponde a infección tuberculosa natural.

En cualquier caso, si existe necrosis y/o vesiculación: sensibilidad tuberculínica debida a infección tuberculosa natural.

Por último, conviene remarcar que tanto en el vacunado, como en el no vacunado, determinadas circunstancias o condiciones hacen muy probable la infección tuberculosa y/o incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad por parte del infectado.

Tales supuestos son:

- Infección por VIH.
- Existencia de lesiones fibróticas pulmonares estables.
- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- Silicosis.

En estos casos, el Mantoux \geq 5 mm justifica la instauración de quimioprofilaxis.

Mantoux < 5 mm

Este resultado puede deberse a:

Debilitamiento, pero no ausencia, de la sensibilidad tuberculínica.

Ausencia de sensibilidad tuberculínica.

Anergia: falta de respuesta inmune, aunque exista infección tuberculosa.

En el anexo n.º 4 se expone la metodología para diferenciar, con alta probabilidad, las posibilidades a y b.

En la tabla I de este anexo se exponen las distintas situaciones de anergia tuberculínica.

Sin antecedente de vacunación BCG

Mantoux \geq 5 mm

En todos los casos se ha de aceptar la existencia de infección tuberculosa, dado que en nuestro medio, no es significativa la infección por micobacterias atípicas.

Mantoux < 5 mm

Puede ser debido a:

a) debilitamiento, pero no ausencia, de sensibilidad tuberculínica.

b) ausencia de sensibilidad a la tuberculina.

c) anergia.

Para descartar: a: anexo n.º4; c: anergia (tabla I).

Finalmente, en la tabla I se exponen las situaciones en las que, a pesar de existir infección tuberculosa, el Mantoux puede ser negativo (anergia tuberculínica), con mayor o menor frecuencia.

No obstante, ante un resultado negativo del Mantoux, considerar siempre la posibilidad de que su

TABLA I
Causas de anergia tuberculínica

-Infecciones
Víricas: VIH, sarampión, varicela, parotiditis
Bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tosferina, lepra
-Vacunación con virus vivos: sarampión, parotiditis, polio
-Insuficiencia renal crónica
-Desnutrición importante
-Enfermedades de órganos linfoides: enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia, sarcoidosis
-Corticoterapia y otra medicación inmunosupresora
-Estrés: cirugía, quemados, enfermedad mental y cualquier otro proceso patológico importante

causa (que ha sido calificada como la más frecuente) pueda ser un defecto de técnica.

En el algoritmo n.º 1, se expone la interpretación de la prueba de la tuberculina.

ANEXO N.º 4

Efecto de estímulo o de empuje (*booster effect*) de la tuberculina

Si por falta de infección micobacteriana y/o vacunación BCG previas, no existe hipersensibilidad tuberculínica, la práctica de repetidos Mantoux no induce sensibilidad a la tuberculina.

Sin embargo, la tuberculina sí ejerce un estímulo o empuje (*booster effect*) de la sensibilidad tuberculínica preexistente.

Con el transcurso del tiempo, la sensibilidad tuberculínica se debilita gradualmente (*wanning*), hasta tal punto que puede llegar a ser negativa la prueba de la tuberculina. No obstante, la tuberculina administrada en la prueba cuyo resultado fue negativo puede estimular la sensibilidad tuberculínica debilitada, pero existente, de manera que el resultado de una prueba posterior puede ser positivo e interpretarse, erróneamente, como una conversión tuberculínica con sus consecuencias, tales como quimioprofilaxis y estudios epidemiológicos innecesarios.

En la mayoría de ocasiones, la acción estimuladora o efecto de empuje de la tuberculina puede ser apreciada tan precozmente como cuando se realiza una nueva prueba de la tuberculina a los 7 días de la que resultó negativa. En otros casos, la estimulación de la sensibilidad tuberculínica debilitada sólo se pone de manifiesto tras repetidas pruebas con sus estímulos antigénicos correspondientes. Una vez estimulada la sensibilidad tuberculínica, puede ser detectable durante 1-2 años, o quizá más tiempo.

El debilitamiento de la sensibilidad tuberculínica que fue desencadenada por infección tuberculosa natural, y por tanto su posible estímulo (*booster effect*) por la tuberculina, aunque puede ser observada a cualquier edad, es más frecuente en edades avanzadas (a partir de 55-65 años). En cambio, si existe el antecedente de vacunación BCG, la posibilidad del fenómeno (*booster effect*) hay que tenerla presente en todas las edades, pues la sensibilidad tuberculínica inducida por la BCG se debilita antes que cuando su origen es la infección tuberculosa natural.

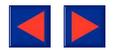


TABLA II
Importancia del método del 2.º escalón para distinguir
entre conversión tuberculínica y efecto booster

A) ¿Ausencia de sensibilidad tuberculínica? ¿Debilidad de la sensibilidad? Mantoux < 5 mm; 7 días después: no Mantoux; 9 meses después: Mantoux ≥ 5 mm; conversión ¿?
B) Ausencia de sensibilidad tuberculínica Mantoux < 5 mm; 7 días después; Mantoux < 5 mm; 9 meses después: Mantoux ≥ 5 mm; conversión: sí
C) Debilitamiento de la sensibilidad Mantoux < 5 mm; 7 días después: Mantoux ≥ 5 mm; 9 meses después: Mantoux ≥ 5 mm; conversión: no. <i>booster effect</i>

En la tabla II se expone como la pronta detección del estímulo por la tuberculina (*booster effect*) de la debilitada sensibilidad tuberculínica, contribuye al importante diagnóstico de conversión de la reacción a la tuberculina.

En la situación A, al no haberse practicado un Mantoux a los 7 días de aquél que resultó negativo, no se puede saber con certeza si el resultado del que se practicó 9 meses después significa conversión tuberculínica.

En la situación B, como se practicó un Mantoux a los 7 días del que fue negativo, y también este 2.º Mantoux fue negativo, el resultado del Mantoux realizado 9 meses después sí que significa una conversión tuberculínica.

En la situación C, como el segundo Mantoux fue positivo, pone de manifiesto que el Mantoux anterior fue negativo por debilitamiento de la sensibilidad, y no por ausencia. Por ello, si 9 meses después se practicara un Mantoux, su resultado positivo no significaría una conversión porque ya el segundo Mantoux realizado 7 días después de aquél que fue negativo, puso de manifiesto, al ser positivo, que existía sensibilidad tuberculínica.

Así pues, la práctica de una segunda prueba tuberculínica (*two step testing*) o Mantoux (2.º escalón) permite detectar si el resultado negativo del Mantoux practicado con anterioridad corresponde a una ausencia de sensibilidad o a un debilitamiento y si se produjo efecto de estímulo o empuje (*booster effect*).

El segundo Mantoux conviene realizarlo no antes de 7 días, porque hasta este período de tiempo no se manifiesta el efecto estimulador de la tuberculina, pero tampoco es conveniente que se haga mucho más tarde, ya que cuanto más tiempo haya transcurrido menos seguridad se tendrá de que no se pueda tratar de una conversión tuberculínica.

En resumen, cuando el resultado del Mantoux sea negativo, excluidas las situaciones de anergia (tabla I del anexo n.º 3), se sospechará que puede ser por debilitamiento y no por ausencia en el caso de:

Vacunados con BCG: de cualquier edad.

No vacunados: en los mayores de 65 años de edad.

En ambos casos se practicará una segunda prueba tuberculínica (2.º escalón) a los 7-10 días de la prue-

ba que resultó negativa y se considera el resultado de esta segunda prueba como definitivo, pero no infalible, porque en un pequeño porcentaje de casos es necesario para detectar el efecto de estímulo de la tuberculina (*booster effect*) una tercera prueba, práctica que, en general, no se recomienda para no complicar la exploración y por su baja rentabilidad.

Si el Mantoux (2.º escalón) < 5 mm: ausencia de sensibilidad tuberculínica.

Si el Mantoux (2.º escalón) ≥ 5 mm: existe sensibilidad tuberculínica (el resultado negativo del Mantoux anterior fue por debilitamiento de la sensibilidad).

Cuando existe antecedente de vacunación BCG

En base a lo expuesto en el anexo n.º 3 respecto a la interpretación de un Mantoux positivo en vacunados:

Si el Mantoux (2.º escalón): 5-14 mm: muy probablemente se trata de sensibilidad tuberculínica de origen vacunal.

Si el Mantoux (2.º escalón) ≥ 15 mm: la mayor probabilidad es que sea debida a infección tuberculosa natural, en especial si existe antecedente de exposición a fuente de contagio bacilífera.

Cuando no existe antecedente de vacunación BCG

Si Mantoux (2.º escalón) ≥ 5 mm: la sensibilidad tuberculínica es por infección tuberculosa natural.

En el algoritmo n.º 2 se expone la detección del efecto de estímulo o de empuje (*booster effect*) y su interpretación en vacunados y no vacunados.

BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:725-735.
- British Tuberculosis Association. Report from the Research Committee. BCG vaccination by multiple-puncture. Second report. *Tubercle* 1962; 42:339-344.
- British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations of the Joint Tuberculosis Committee. *Thorax* 1990; 45:403-408.
- Bleiker MA, Meijer J, Styblo K, Sutherland J. The persistence of tuberculin sensitivity following oral BCG vaccination in the Netherlands. *Tubercle* 1983; 64:255-263.
- Centers for Disease Control. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis. A Joint Statement by the ALA and the Advisory Committee for Elimination of tuberculosis. *MMWR* 1988; 37:663-675.
- Comstock GW, Woolpert Sh. Prophylaxis. En: Schlossberg. *Tuberculosis* second edition. New York, Berlin, Heidelberg, Paris, Tokyo: Springer-Verlag 1988:55-59.
- De March Ayuela P. Micobacterias no tuberculosas en Barcelona (I). Sensibilizaciones comparativas entre tuberculina RT 23 con sensibilinas del *Mycobacterium avium* y *scrofulaceum*. *Rev Clin Esp* 1984; 175:141-147.
- De March Ayuela P. Choosing an appropriate criterion for true or false conversion in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:815-820.
- Division of Tuberculosis Control. Center for Prevention Services. Centers for Disease Control. American Thoracic Society. Preventive therapy. *Treatment of tuberculosis infection*. En *Core Curriculum*



on Tuberculosis. Atlanta, Georgia, New York, 1990:17-20.

Felter MK, Van der Merwe CA. Random variation in tuberculosis sensitivity in schoolchildren. Serial skin testing before and after preventive treatment for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1.001-1.006.

Grosset J. Regímenes actuales y nuevas drogas en quimioterapia y quimioprofilaxis de la tuberculosis. *Boletín de la UICter* 1990; 65:95-100.

Horwitz D, Bunch-Christensen K. Correlation between tuberculin sensitivity after 2 months and 5 years among BCG vaccinated subjects. *Bull WHO* 1972; 47:49-58.

IUAT. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis. *Bull WHO* 1982; 60:555-564.

Koplan JP, Farer LS. Choice of preventive treatment for isoniazid-resistant tuberculosis infection. Use of decision analysis and the delphi technique. *JAMA* 1980; 24:2.736-2.740.

Lordi GM, Retchman LB. Tuberculin skin testing. En: Schlossberg; ed. *Tuberculosis*; second edition. New York, Berlin, Heidelberg, Paris, Tokyo: Springer-Verlag, 1988:55-59.

Narain R, Vallishayce RS. Allergie post-vacunale après 3 intervalles de temps. Rapport préliminaire. *Bull UICT* 1976; 51:247-253.

Pina Gutiérrez JM, Martí Bonet RM, Montoliu J, Planas Vila R, Vidal Plá R. Intolerancia i toxicitat dels farmacs antituberculosos. *Ann Med (Bare)* 1988; 74:15-21.

Sepúlveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RV. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:24-28.

Snider DS. Bacille Calmette-Guerin vaccination and tuberculin skin test. *JAMA* 1985; 253:3.438-3.439.

Snider DE, Caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *JAMA*, 1986; 255:1.579-1.583.

Vidal Plá R. Estudio del contagio en los contactos familiares de los pacientes tuberculosos. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona (1990).

WHO. Prevention. En *Tuberculosis Research and Development*. Tuberculosis Unit. Division of Communicable Disease. Report of a WHO meeting; Geneva, 23-25 October 1990:15-19.

RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE LA QUIMIOPROFILAXIS SECUNDARIA

Grupo de riesgo	Antecedentes de BCG	Resultado del Mantoux	Clase de indicación	Límite de edad	Duración de la QP
Infección VIH	No valorar	≥ 5 mm	Absoluta	No	12 meses (obligada)
Convertores	No	de < 5 mm a ≥ 10 mm	Absoluta	No	6 meses (mínimo)
Convertores	Sí	de < 5 mm a ≥ 15 mm	Absoluta	No	6 meses (mínimo)
Fibróticos lesiones < 2 cm	No valorar	≥ 5 mm	Absoluta	No	6 meses (mínimo)
Fibróticos lesiones > 2 cm	No valorar	≥ 5 mm	Absoluta	No	12 meses (obligada)
Riesgo especial (4 de I del texto)	No valorar	≥ 5 mm	Absoluta	No	6 meses (mínimo) excepto silicosis (12 meses)
Convertores y contactos íntimos edad ≥ 20 años	No valorar	≥ 5 mm	Absoluta	Sí (20 años)	6 meses (mínimo)
Menores de 16 años	No	≥ 5 mm	Absoluta	Sí	6 meses (mínimo)
Menores de 16 años	Sí	≥ 15 mm	Absoluta	16 años	6 meses (mínimo)
Convertores y contactos íntimos edad ≥ 20 años	No valorar	≥ 5 mm	Relativa	16 años	6 meses (mínimo)
Riesgo individual (2 de III del texto)	No	≥ 5 mm	Relativa	No	6 meses (mínimo)
Riesgo individual (2 de III del texto)	Sí	≥ 15 mm	Relativa	No	6 meses (mínimo)
Riesgo social (3 de III del texto)	No	≥ 5 mm	Relativa	No	6 meses (mínimo)
Riesgo social (3 de III del texto)	Sí	≥ 15 mm	Relativa	No	6 meses (mínimo)
No incluidos en grupos anteriores (edad 16-20 años)	No	≥ 5 mm	Relativa	Sí 20 años	6 meses (mínimo)
No incluidos en grupos anteriores (edad 16-20 años)	Sí	≥ 15 mm	Relativa	Sí 20 años	6 meses (mínimo)
No incluidos inmigrantes de P. alta infección (edad 16-35 años)	No	≥ 5 mm	Relativa	Sí 35 años	6 meses (mínimo)
No incluidos inmigrantes de P. alta infección (16-35 años)	Sí (*)	≥ 15 mm	Relativa	Sí 35 años	6 meses (mínimo)

* Valoración individual. Si el riesgo de estar infectado es alto. Mantoux ≥ 5 mm



RECOMENDACIONES FINALES	
1)	Se utilizará siempre isoniacida, 5 mg/kg/día, incluso en niños, hasta un máximo de 300 mg/día en dosis única
2)	Siempre deben hacerse controles periódicos clínicos, y en caso de duda, analíticos Si hay clínica y/o elevación de transaminasas más de cinco veces sobre la normalidad, se retirará la QP Si la elevación es inferior a cinco veces, se mantendrá la QP y se realizarán controles clínicos y analíticos frecuentes
3)	La QP primaria, destinada a evitar la infección, se hará en los tuberculín-negativos que sean contactos íntimos de enfermos bacilíferos. A los 2-3 meses se repetirá el Mantoux y se tomarán las siguientes actitudes: Si el segundo Mantoux es negativo, se retirará la QP Si hay conversión tuberculínica, se descartará la tuberculosis y se hará una QP secundaria
4)	La QP secundaria está destinada a evitar que los infectados por <i>M. tuberculosis</i> (tuberculín-positivos), desarrollen la enfermedad tuberculosa. Su duración será obligatoriamente de 12 meses sólo en: VIH positivos Silicóticos Cicatrices extensas de tuberculosis nunca tratadas (fibróticos); en las demás indicaciones es correcta una duración desde un mínimo de 6 hasta un máximo de 12 meses
5)	La indicación de QP secundaria será absoluta en los siguientes casos: <i>Sin límite de edad:</i> Infectados por VIH Convertidores tuberculínicos Fibróticos Silicóticos Usuarios de drogas por vía parenteral Pertencientes a familias con microepidemia (más de 2 casos de tuberculosis) <i>Con límite de edad:</i> Contactos íntimos menores de 21 años Menores de 16 años
6)	La indicación de QP secundaria será relativa en los siguientes casos: <i>Sin límite de edad:</i> Contactos íntimos mayores de 20 años Afectos de: diabetes insulínica, neoplasias y linfomas, desnutrición importante, alcoholismo, insuficiencia renal crónica y los que toman terapéuticas inmunosupresoras prolongadas Profesionales con actividades de riesgo social <i>Con límite de edad:</i> Personas entre 16 y 20 años Inmigrantes entre 16 y 35 años, procedentes de países de alta prevalencia
7)	En los vacunados con BCG que tengan una reacción tuberculínica entre 5 y 14 mm, debemos valorar siempre el grado de riesgo personal y el efecto empuje (<i>booster</i>)
8)	La QP no debe hacerse en los siguientes casos: Si no puede descartarse una tuberculosis Si ya se ha hecho un tratamiento o una quimioprofilaxis previos Cuando hay imposibilidad de controlar al paciente Cuando hay una hepatopatía activa grave