

**Tratamiento Preventivo/
Quimioprofilaxis.
Vacunación BCG**

Tratamiento Preventivo/Quimioprofilaxis

Tratamiento de la infección TB

Objetivo: Evitar el desarrollo de la enfermedad TB

Se requiere:

- PPD significativo: Tener infección TB
 - Tras una exposición reciente, el PPD puede ser todavía no significativo
 - Tratamiento precoz vs evitar infección
- No enfermedad TB

Beneficios del Tratamiento Preventivo

■ Para el paciente con infección TB

- No desarrollar enfermedad tuberculosa

■ Para la comunidad

- Evitar "caso" de TB
 - Evitar transmisión ⇒ nuevas infecciones TB
 - Control de la TB

Tratamiento Preventivo/Quimiopprofilaxis

- La isoniacida es el fármaco de elección para realizar la Quimiopprofilaxis de la infección tuberculosa

Isoniacida: Tratamiento Preventivo

■ Actúa sobre poblaciones bacilares:

- Con pocos bacilos ($<10^5$) \Rightarrow **No selecciona resistencias**
- En estado de latencia \Rightarrow multiplicación intermitente
 \Rightarrow necesidad de tratamiento prolongado

■ Disminuye/erradica los bacilos de lesiones “curadas” o no visibles radiológicamente

Isoniacida: Efectividad

- La eficacia del tratamiento preventivo con isoniacida correctamente realizado es superior al 90%
- El factor fundamental determinante de la efectividad del tratamiento de la infección tuberculosa es la adherencia al mismo
- Los efectos beneficiosos del tratamiento preventivo persisten durante más de 20 años. En ausencia de reinfección: De por vida

Isoniacida: Farmacología

- **Bactericida**
- **Absorción oral. Biodisponibilidad del 90%**
- **Amplia difusión tisular. SNC 20%**
- **Metabolismo hepático**
 - Acetilación (acetilisoniacida) e hidroxilación (A. isonicotínico)
 - Heterogeneidad genética: Acetiladores lentos (2/3) y rápidos (autosómico dominante)
- **Excreción:**
 - Por orina 75-95%. Metabolitos inactivos

Isoniacida: Toxicidad hepática

- **Aumento de transaminasas (<5 veces): 20%**
 - Asintomática. Resolución espontánea
- **Hepatitis: Clínica similar a la hepatitis viral aguda**
 - Incidencia: 1% (variable 0 al 5%). Más frecuente: 1^{er} trimestre tratamiento
 - Edad: Niños muy baja. Mayores 65 años: 4,6%
 - Consumo de alcohol. Hepatopatía alcohólica
 - Mujeres de color e hispanas (EE.UU.). Gestación (x2)
 - Acetiladores rápidos/Acetiladores lentos
 - Dosis dependiente/Idiosincrasia
 - Mortalidad hepatitis establecida: 6-12%
 - 14/100.000 tratamientos iniciados

Isoniacida: Neuropatía Periférica

- Interferencia metabolismo piridoxina
- Poco frecuente con dosis de 5 mg/kg
- **Circunstancias favorecedoras**
 - Malnutrición, alcoholismo
 - I. Renal, *Diabetes mellitus*
 - Crisis comiciales
 - Embarazo
 - Lactantes
- **Prevención: piridoxina (presentaciones comerciales con la asociación isoniacida+piridoxina)**
- **Otros efectos secundarios**
 - S. hombro-mano, capsulitis escapulohumeral, artralgias, convulsiones (epilépticos), neuritis óptica, psicosis, ...

Isoniacida: Interacciones

- **Alcohol:** Aumento de la toxicidad hepática de la H.
- **Sales de aluminio:** Interferencia con la absorción de H.
- **Fenitoína y carbamacepina:** Aumenta los niveles
⇒ efecto de estos fármacos: Ataxia, vértigo, diplopia, ...
- **Benzodiacepinas:** Aumento de niveles
- **Ketokonazol, anticoagulantes orales, corticoides, haloperidol, ...**
- **Alimentos ricos en tiramina:** Cefalea, palpitaciones, sudoración, prurito (inhibición de la actividad MAO de la H.)

Isoniacida: Preparados comerciales (v.o.)

■ Isoniacida

Rimifon[®]

- Envase con 50 comprimidos de 150 mg

■ Isoniacida (H)+piridoxina (P)

Cemidon[®] 150 B₆

- Envase con 50 comprimidos de 150 mg de H+25 mg de P

Cemidon[®] 50 B₆

- Envase con 100 comprimidos de 50 mg de H+15 mg de P

Coste medio de 300 mg/día: 12 pts.

¿A quién dar Tratamiento Preventivo?

■ Balance entre

● Beneficios

- Para el individuo: No enfermar
- Para la comunidad: Evitar nuevos casos

● Inconvenientes

- Paciente: Toxicidad (v.g.: Hepatitis)
- Costes, ...

Seleccionar aquellos pacientes que tengan el mayor riesgo de enfermar y los mínimos riesgos de toxicidad

Beneficios y riesgos individuales

- **¿Qué pacientes con infección TB tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad TB?**
 - Infecciones recientes: Primeros dos años tras la infección
 - Contactos con enfermos de TB
 - Edad: Niños < seis años
 - Riesgo muy alto (>50%) en los primeros 6 meses de vida
 - Patología de base
 - Infección por VIH, otros inmunodeprimidos, silicosis, ...
 - Presencia de lesiones radiológicas
- **¿Qué factores aumentan el riesgo de toxicidad?**
 - Edad
 - Consumo de alcohol, ...

¿A quién dar Tratamiento Preventivo?

- **Convivientes/contactos con enfermo bacilífero**
 - PPD >5 mm
 - PPD <5 mm: Niños <6 años, VIH (+), inmunodeprimidos
- **Convertores recientes: <2 años**
- **Infección por VIH. Prácticas de riesgo y VIH desconocido**
 - PPD >5 mm [>2 mm (?), a todos (?)]
 - PPD <5 mm y Anergia (?)
- **Reactores con PPD >5 mm (+) factor de riesgo para enfermar**
 - CDVP, tratamiento con inmunosupresores/esteroides, silicosis, ...
 - Rx de tórax con lesiones estables: Más tiempo con las lesiones
⇒ menor riesgo de enfermar

Beneficios para la comunidad

- **Para prevenir un caso de TB potencialmente transmisible:**
 - ¿Cuántos pacientes con infección TB hay que tratar?
- **En caso de enfermar:**
 - Grado de dificultad para establecer un diagnóstico precoz
 - Características del Sistema Sanitario y del individuo
 - Riesgo para los convivientes/comunidad
 - Características y circunstancias de los susceptibles potencialmente expuestos: Niños de una guardería, reclusos de una prisión, ancianos en una residencia, ...
- **¿Tratamiento preventivo de la infección TB hoy o diagnóstico y tratamiento de la enfermedad TB mañana?**

¿A quién dar Tratamiento Preventivo?

■ Reactores y riesgo comunitario

- Residentes en instituciones cerradas
 - Prisiones, comunidades terapéuticas, ...
- Personal de guarderías, colegios, prisiones, ...
- Poblaciones deprimidas con dificultad de acceso/relación con el Sistema Sanitario
- Personas recién llegadas procedentes de países con alta prevalencia de tuberculosis

Pautas de quimioprofilaxis con isoniacida

■ Continua: Diaria

- Adultos: 5 mg/Kg/día. Dosis máxima: 300 mg/día
- Niños: 10 mg/Kg/día. Dosis máxima: 300 mg/día

■ Intermitente: 2 días/semana

- Tratamiento directamente supervisado
- Adultos: 15 mg/Kg. Dosis máxima: 900 mg

■ Administración: Vía oral, en ayunas

- Piridoxina si hay riesgo de neuropatía (asociación H+P)

Pautas con isoniacida: Duración del tratamiento

El tratamiento preventivo con H. durante seis meses reduce el riesgo de desarrollar enfermedad TB en un 70% y es la pauta con la mejor relación adherencia/eficacia

■ Situaciones especiales

- Coinfección VIH: 12 meses
- Lesiones fibróticas radiológicas: 12 meses
- Silicosis: 12 meses

Tratamiento Preventivo

Requisitos previos

■ Descartar:

- Enfermedad tuberculosa
- Que el paciente ya haya realizado correctamente tratamiento o profilaxis eficaz
- Que no existen contraindicaciones para utilizar H
- La presencia de factores predictores de mala adherencia

■ Asegurar:

- Que el enfermo y/o la familia comprendan la información sanitaria recibida

Valoración previa

■ Descartar enfermedad tuberculosa

- Motivo: Riesgo de monoterapia ⇒ Resistencias secundarias
- Anamnesis y exploración reglada. Radiología simple
 - Sin alteraciones. No continuar estudio
 - Con datos patológicos: Descartar actividad ⇒ Estudios microbiológicos

■ Descartar antecedentes de tratamiento/ quimioprofilaxis previa

- Realizado correctamente: No repetir
- No completado
 - ¿Motivo?: Problema de adherencia, toxicidad, ...
 - Valoración individualizada: Riesgo/beneficio

Valoración previa

Isoniacida: Contraindicaciones

■ Absolutas:

- Hepatitis previa por isoniácida
- Reacción adversa severa

■ Relativas:

- Hepatopatía de base, etilismo, ...
- Valorar riesgo/beneficio
 - Con frecuencia: Mayor riesgo y beneficio (v.g.: Alcohólico).
Decisión individualizada

Valoración previa

Predictores de mala adherencia

- **E. psiquiátrica: Consumo activo de drogas**
(alcohol, heroína), ...
- **Indigencia, antecedente de no adherencia, ...**
- **Valorar:**
 - No dar tratamiento preventivo
 - Colaboración/supervisión familiar, ONG, ...
 - Medicación contada
 - Tratamiento preventivo directamente supervisado (TDS)
 - Pautas intermitentes
 - Tratamiento de la adicción: Programas de metadona, ...
 - ¿Quién debe hacer y dónde el TDS?

Valoración previa

- **Asegurar que el paciente y/o familia comprenden la información referente a:**
 - Beneficios de la quimioprofilaxis
 - Riesgos que conlleva
 - Manifestaciones clínicas que deben conocer y comunicar de inmediato a su médico
 - Anorexia. Náuseas. Vómitos
 - Fiebre de más de tres días de duración
 - Orinas oscuras. Cambio de coloración de piel y mucosas (ictericia)
 - Dolor abdominal
 - Lesiones cutáneas o parestesias

Tratamiento Preventivo: Controles

■ Estudio basal

- Bilirrubina, GOT, GPT, F. alcalina

■ Seguimiento

- Imprescindible: Valoración clínica mensual
 - Síntomas y signos. Descartar toxicidad
 - Adherencia al tratamiento
- No es necesario practicar estudios analíticos de rutina, salvo en las situaciones con mayor riesgo de toxicidad

Seguimiento: Control analítico

- **Situación con mayor riesgo de toxicidad en las que se recomienda estudio analítico mensual**
 - Mayores de 35 años
 - Consumo diario elevado de alcohol
 - Hepatopatía
 - Utilización de otros medicamentos: Difenilhidantoína, ...
 - Consumo de drogas
 - Neuropatía periférica o patología que la favorezca

Fundamental: El control analítico no sustituye al control clínico

Suspensión del Tratamiento Preventivo

- **Manifestaciones clínicas sugestivas de hepatitis aguda**
 - Suspender medicación
 - Comunicarlo inmediatamente al médico
 - Determinaciones analíticas: Incluir estudio virológico de hepatitis
 - Valorar contactar con experto/Servicio de Urgencias
- **Elevación de las transaminasas**
 - Superiores a 5 veces los valores normales
 - Situaciones límite: Individualizar

Tratamiento Preventivo

Situaciones especiales

■ Embarazo

- Si es posible, posponer el tratamiento preventivo

■ Caso índice resistente a isoniacida

- Consultar con experto

■ Caso índice multi-resistente

- Consultar con experto

■ El paciente no quiere hacer tratamiento preventivo o esta contraindicado

- Debe conocer el significado y los riesgos de su situación PPD(+)
- Si presentara manifestaciones clínicas: Informar a sus sanitarios
- Control clínico al año. Radiológico (?)

Tratamiento Preventivo: Situaciones especiales

■ Lesiones fibróticas y silicosis

- Isoniacida 12 meses
 - Si no hay evidencia de actividad
 - Si hay baja probabilidad de infección por cepas resistentes
- Alternativa
 - Isoniacida + rifampicina: 4 meses

Tratamiento Preventivo: Situaciones especiales

- **Existen dudas: ¿El paciente tiene infección o enfermedad TB?**
 - En esta situación, y en espera de los resultados microbiológicos, es preferible instaurar tratamiento convencional (asociación de fármacos) en vez de monoterapia con isoniacida
Riesgo de monoterapia encubierta ⇒ selección de resistencias
 - Decisión posterior en función de los resultados y de la evolución clínica

Tratamiento Preventivo: Situaciones especiales

Coinfección VIH/TB

- **Pauta recomendada:** Isoniacida 12 meses
 - Problema: Alto% de CDVP ⇒ Adherencia. Pauta intermitente. TDS
- **Alternativa:** ¿Se podría acortar el tiempo mediante la asociación de fármacos?
2 meses con R (600 mg) + Z (20 mg/kg) pauta diaria, tiene una eficacia y toxicidad similar a H (300 mg/día) durante un año, con mejor adherencia
 - Problema: Interacciones rifampicina con otros fármacos (SAO)
- **¿Es eficaz la profilaxis con H en pacientes anérgicos?**

Tratamiento Preventivo

- Debe ofertarse a aquellos pacientes con infección TB en los que sea previsible obtener el máximo beneficio (evitar enfermedad TB) con los mínimos inconvenientes (toxicidad)
- Es fundamental facilitar y asegurar la adherencia
- Debe ser una indicación meditada, contando con el conocimiento, la decisión y la colaboración del paciente (adherencia)

Vacuna BCG

- **Vacuna viva atenuada con el bacilo de “Calmette Guerin”**
(Cepa viva atenuada de *M. bovis*)

Vacuna muy controvertida

- Protección variable: 0-80%
 - Productos diferentes y con distinta potencia
 - Diferentes técnicas de administración
 - Otros factores: Edad, área geográfica, prevalencia de MNT, ...
- No previene la infección por *M. tuberculosis*
- Utilidad
 - Evita formas graves (TB diseminada y meníngea) en niños

Vacunación con BCG: Indicaciones

Niño sin infección tuberculosa (PPD-), que además:

- **Tiene exposición continua a TB bacilífera**
 - Que no hace o hace mal el tratamiento
 - Caso de TBMR
 - Frente al cual no se puede evitar la exposición del niño
- **Pertenece a colectivos con alta incidencia de TB y dificultades de acceso/relación con la red sanitaria**

Vacunación con BCG: Indicaciones

■ Sanitarios expuestos a TBMR:

- Si es probable la exposición/transmisión, y además:
 - La puesta en funcionamiento de medidas para el control de la transmisión nosocomial de la TB, no han resultado eficaces
- Decisión individualizada: Riesgos/beneficios

Atención: En esta situación, la vacunación con BCG no debe ser utilizada como la estrategia fundamental ni única para evitar la transmisión nosocomial de la TB

Vacunación con BCG: Inconvenientes

- **Falsa sensación de seguridad**
- **Puede positivizar el PPD**
 - Interferencia diagnóstica
- **Efectos secundarios**
 - Infección diseminada
 - VIH
 - Depresión inmunidad celular, tratamiento inmunosupresor, ...
 - Reacciones locales
 - Adenitis. Ulceración, ...
 - Cicatriz hipertrófica 20-30%. Queloides 2-4%

BCG y PPD

■ Induración del PPD tras vacunación

- Variable. Desde 0 a 19 mm
- Ni la presencia de induración ni el diámetro de la misma predice la posible protección
- La reactividad disminuye con el tiempo
 - En ausencia de infección TB es improbable que exista induración frente al PPD, después de 10 años
 - En jóvenes y adultos la prevalencia de induraciones superiores a 10 mm no varía entre la población vacunada en la infancia y la no vacunada
- Efecto "Booster"

Interpretación del PPD en vacunados con BCG

- En individuos pertenecientes a grupos con alta probabilidad de tener enfermedad TB, el antecedente de vacunación con BCG, especialmente si se realizó en el primer año de vida, no debe modificar los criterios de interpretación del PPD

Vacunación con BCG: Contraindicaciones

- **La vacunación BCG con finalidad preventiva para la tuberculosis esta contraindicada en:**
 - Infección por VIH
 - Otros inmunodeprimidos
 - Leucemia. Linfomas. Inmunodeficiencias congénitas, ...
 - Tratamiento con esteroides, alquilantes, antimetabolitos o radioterapia

Vacunación con BCG

- No vacunar de forma sistemática
- Individualizada y protocolizada
- Previamente:

Consultar con experto

Prevención: Futuro

Nuevas vacunas