

Estado Libre Asociado de Puerto Rico
Departamento De Salud
Oficina Central Asuntos Del SIDA y Enfermedades Transmisibles
(OCASET)
Programa Control de Tuberculosis

PROTOCOLO

Manejo Clínico de Tuberculosis



Estado Libre Asociado de Puerto Rico
Departamento de Salud

**Departamento de Salud
Secretaria Auxiliar de la Prevención y Control de Enfermedades
Oficina Asuntos de SIDA y Enfermedades Transmisibles
Programa Control de Tuberculosis**

Aprobación

**Lorenzo González Feliciano, MD
Secretario de Salud
Departamento de Salud de Puerto Rico**

**Ada S. Martínez Cruz, MD
Asesora Médica
Programa Control de Tuberculosis**

Editado

Dr. Julio Toro, Neumólogo Clínica de TB Mayagüez

Marzo, 2010

INDICE

<u>I. LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA</u>	4
A. Candidatos para la Prueba de Tuberculina.	5
B. Administración de la Prueba de Tuberculina.	6
C. Lectura de la Prueba de Tuberculina.	6
D. Interpretación de la Prueba de Tuberculina.	7
E. Pruebas de Tuberculina a personas con Vacuna BCG.	8
F. Prueba de Tuberculina de Dos Niveles.	9
G. Como documentar resultados de la Prueba de Tuberculina	10
<u>II. TRATAMIENTO INFECCIÓN LATENTE</u>	11
A. Evaluación médica para Tratamiento por Infección Latente.	12
B. Candidatos para Tratamiento por Infección Latente.	13
C. Regímenes para Tratamiento Infección Latente.	15
D. Monitoreo de los pacientes en Tratamiento por Infección Latente.	21
E. Tratamiento por Infección Latente Interrumpido o Incompleto.	21
F. Cumplimiento de Tratamiento por Infección Latente.	22
G. Seguimiento de pacientes que completaron Tratamiento por Infección Latente.	22
<u>III. EVALUACIÓN INICIAL PARA TUBERCULOSIS ACTIVA</u>	23
A. Evaluación Médica y el Examen Físico.	24
B. Radiografía de Pecho.	24
C. Pruebas de Laboratorio (Bacteriología)	25
D. Esquema de Manejo y Tratamientos.	26
<u>IV. TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS ACTIVA</u>	27
A. Régimen de tratamiento para Pacientes con Tuberculosis Activa y VIH negativo.	28
B. Régimen para Pacientes con Tuberculosis Activa y VIH positivo y/o Inmunocomprometidos.	29
C. Régimen para pacientes embarazadas.	31
D. Régimen para Niños que no pueden ser Evaluados para Agudeza Visual.	32
E. Régimen para pacientes con Fallo Renal Crónico.	33
F. Terapia Observada Directa.	34
G. Régimen Intermitente.	36
H. Evaluación y Tratamiento de Tuberculosis Extrapulmonar.	36
I. El uso de Piridoxina (Vitamina B6) en el tratamiento de TB.	36
J. Tratamiento Incompleto.	37
K. Fracaso en el tratamiento.	38
L. Relapso.	39
M. Cirugía para TB Pulmonar.	39
<u>V. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR</u>	41
A. SIDA y Tuberculosis Extrapulmonar.	42
B. Tuberculosis Diseminada (Miliar)	43
C. Tuberculosis Hepática Primaria.	44
D. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.	44
E. Pleuresía Tuberculosa.	45
F. Pericarditis Tuberculosa.	46
G. Tuberculosis del Sistema Esquelético.	46
H. Tuberculosis Osteoarticular Periférica.	47
I. Tuberculosis Renal-Genitourinaria.	48
J. Tuberculosis Gastrointestinal.	48
K. Tuberculosis Pancreática.	48
L. Tuberculosis Gastrointestinal en SIDA.	49

M. Peritonitis Tuberculosa.	49
N. Linfadenitis tuberculosa – (Scrofula) Nódulos Periféricos.	49
O. Linfadenopatía Tuberculosa del Mediastino.	50
P. Mediastinitis Fibrosa.	50
Q. Linfadenitis Tuberculosa Mesentérica.	50
R. Tuberculosis Cutánea.	50
S. Laringitis Tuberculosa.	50
T. Otitis Tuberculosa.	51
U. Condiciones Misceláneas.	51
<u>VI. TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS RESISTENTE</u>	52
A. Principios en el Tratamiento de Tuberculosis Resistente.	53
B. Modelos de Tratamiento para Resistencia a Drogas Específicas.	56
C. Sparfloxacin para Pacientes en Deterioro aun Recibiendo un Régimen Apropriado para Tuberculosis Multirresistente	60
D. Seguimiento y Evaluación después de completar el Tratamiento.	61
<u>VII. MONITOREO Y EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS</u>	62
A. Evaluación Clínica Mensual.	64
B. Manejo de Reacciones Adversas.	66
C. Reclasificación de pacientes con TB Categoría V.	73
D. Evaluación de tratamiento completo y cierre de casos.	74
E. Evaluación Post tratamiento.	74
<u>VIII. CONTROL DE INFECCIÓN</u>	77
A. Aislamiento de “Acid Fast Bacilli” (AFB)	78
B. Regreso al Trabajo o Escuela.	79
C. Control de Infección en Clínicas o Centros de Tuberculosis, Neumología o Inmunología.	80
<u>IX. EVALUACIÓN Y MANEJO DE CONTACTOS</u>	82
A. Prioridades para la Evaluación de Contactos.	83
B. Evaluación y Manejo Clínico de Contactos.	83
C. Consideraciones Especiales para Infantes y Niños.	85
D. Investigación para la búsqueda del Caso Índice.	86
<u>X. OTROS PROTOCOLOS</u>	88
A. Vigilancia Activa por:	89
1. Técnicos de Epidemiología y Manejadores de Casos por Regiones	
a. Visitas a Laboratorios	89
b. Visitas a Laboratorios de Referencia	89
c. Visitas a Hospitales	89
d. Visitas a Farmacias	90
e. Visitas a Otras Clínicas	90
f. Visitas a Salud Correccional	90
g. Referidos a Clínicas	90
h. Visitas a Médicos Privados	90
i. Informe de Vigilancia Activa	90
2. Coordinador(a) Área Metropolitana	90
a. Visitas a Laboratorios	90
b. Visitas a Hospitales	91
c. Visitas a Clínicas	91
d. Referidos a Clínicas	91
e. Visitas a Farmacia	91
f. Informe de Vigilancia Activa	91

3. Oficina Central de Tuberculosis	91
a. Visitas a Laboratorios y Hospitales	92
b. Pareo	92
c. Directorio de Facilidades Asignadas	92
<u>XI. ANEJOS</u>	93
A. Glosario	94
B. Anejo 5	95
C. Anejo 6	96
D. Anejo 7	97
E. Anejo 8	98
F. Anejo 9	99
G. Anejo 10	100
H. Anejo 11	101
I. Interacción de medicamentos con el uso de Rifampicina	102
J. Tabla Medicamentos de Primera Línea	103
K. Tabla Medicamentos de Segunda Línea	104
L. Política de Procedimiento Admisión de pacientes con tuberculosis de difícil cumplimiento	104
M. Directorio de las Clínicas de Tuberculosis	106

INTRODUCCION

Mensaje del Director

El Programa para el Control de la Tuberculosis perteneciente a la división OCASET (Oficina Central de Asuntos del SIDA y Enfermedades Transmisibles) de la Secretaría Auxiliar de Salud Familiar, Servicios Integrados y Promoción de la Salud del Departamento de Salud tiene a su cargo el establecer la política a seguir para asegurar el control y la posible erradicación de la tuberculosis en Puerto Rico.

Este manual ha sido desarrollado con el propósito de ayudar al profesional de la salud que provee los servicios para el control de la tuberculosis (incluyéndose las clínicas del programa para el control de la tuberculosis, médicos, entidades privatizadoras y personal general) de forma efectiva y eficiente. El manual contiene el protocolo que servirá como guía e información de referencia para el control de la tuberculosis en Puerto Rico.

El documento será revisado regularmente con el propósito de mantener actualizado los cambios en la prevención, el control y el tratamiento de la tuberculosis, utilizando como referencia los estándares de cuidado establecido por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), la Sociedad Torácica Americana (ATS), la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la Asociación Americana del Pulmón (ALA), y la Asociación Puertorriqueña del Pulmón (APP).

El contenido de este manual se ha dividido en secciones que contienen las normas y procedimientos para el manejo

de los pacientes de tuberculosis. Esperamos que el mismo sea de utilidad a la vez que solicitamos la colaboración de todos para aunar esfuerzos hacia la eliminación de la tuberculosis en Puerto Rico.

Misión

“Prevenir la transmisión de la tuberculosis y eliminarla como un problema de salud pública en Puerto Rico”.

Metas

1. Identificar todas las personas con tuberculosis activa y asegurar su tratamiento apropiado, idealmente bajo un régimen de terapia observada directa.
2. Asegurar que personas en alto riesgo para desarrollar la enfermedad activa (ej. contactos cercanos de casos activos, personas con inmunodeficiencia, inmigrantes de áreas de alta incidencia de tuberculosis) reciban tratamiento preventivo y no desarrollen la enfermedad.

El Programa para el Control de la Tuberculosis logra sus metas a través del cuidado directo al paciente, educación, vigilancia, y trabajo de campo. Las actividades establecidas incluyen:

1. Asegurar que todo caso activo, confirmado o sospechoso, identificado en instituciones (pública o privada) que proveen servicios médicos reporten la información necesaria para mantener el registro de casos activos de tuberculosis del Departamento de Salud.
2. Realizar entrevistas extensas de casos y proveer un trabajo de campo eficaz para mantener bajo supervisión médica a los casos

activos y sus contactos hasta que completen un régimen adecuado de tratamiento.

3. Supervisar y documentar el tratamiento de todas las personas con tuberculosis activa.
4. Establecer normas y guías apropiadas y proveer consultoría sobre la prevención, el diagnóstico, y tratamiento de infección y de la enfermedad activa de tuberculosis en Puerto Rico.
5. Asegurar que todo caso activo identificado y sus contactos reciban un tratamiento apropiado a través de clínicas especializadas de tuberculosis u oficinas de médicos privados.

Puntos de importancia en este manual

1. El tratamiento de todo caso activo es responsabilidad del Programa Control Tuberculosis del Departamento de Salud de Puerto Rico y del Médico Primario o Proveedor del paciente. **No es responsabilidad del paciente.**
2. Se recomienda que el tratamiento para tuberculosis desde su inicio sea en terapia observada directa (TOD).
3. El cumplimiento del tratamiento se basará en la cantidad de dosis administradas, así como en la duración del mismo.
4. Situaciones especiales de tratamiento como infección con VIH, TB con cultivos negativos, embarazo o lactancia, enfermedad hepática, TB en niños y otras situaciones se discuten en este manual.
5. Pacientes con sospecha de

resistencia a los medicamentos antituberculosos deben comunicarlo inmediatamente al director de programa para establecer régimen terapéutico adecuado. Todo caso con resistencia a medicamentos hay que individualizar su régimen terapéutico.

6. Obtener cultivos una vez el paciente ha completado la fase inicial de tratamiento nos ayudará identificar casos con riesgo de poder fallar en el tratamiento.
7. Extender la fase de continuidad a tres (3) meses adicionales en pacientes: **a)** susceptibles, con enfermedad cavitaria en CXR y esputos positivos al completar la fase inicial; **b)** si en fase inicial se excluyó Pirazinamida; **c)** VIH positivos con cultivos positivos por dos meses.
8. **Mandatorio** hacer prueba de VIH a todo casos sospechoso de Tuberculosis sin importar la edad.

CLASIFICACION INTERNACIONAL DE TUBERCULOSIS

- CATEGORIA O:** Sin exposición o infección tuberculosa (sin historial de exposición, tuberculina negativa).
- CATEGORÍA I:** Exposición sin evidencia de enfermedad (evidencia de exposición a caso con tuberculosis y tuberculina negativa).
- CATEGORÍA II:** Infección sin evidencia de enfermedad (tuberculina positiva y radiografía de tórax negativa, sin ninguna otra evidencia de TB).
- CATEGORÍA III:** Tuberculosis Activa (cultivo positivo para *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*). En ausencia de cultivo, será necesario contar con las siguientes evidencias: tuberculina positiva, radiografía de tórax compatible con TB y mejoría clínica con tratamiento de 4 drogas antituberculosas.
- CATEGORÍA IV:** Tuberculosis previa sin enfermedad activa presente (antecedentes de TB o una radiografía negativa y estudios bacteriológicos negativos).
- CATEGORÍA V:** Sospechoso de tuberculosis (tuberculina positiva, cuadro clínico compatible con TB, evaluación diagnóstica pendiente).
Nota: Pacientes no deben permanecer en esta categoría por más de tres (3) meses.

I. LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

- A. Candidatos para la Prueba de Tuberculina.
- B. Administración de la Prueba de Tuberculina.
- C. Lectura de la Prueba de Tuberculina.
- D. Interpretación de la Prueba de Tuberculina.
- E. Pruebas de Tuberculina a personas con Vacuna BCG.
- F. Prueba de Tuberculina de Dos Niveles.
- G. Como documentar resultado prueba de tuberculina

I. LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

A. Candidatos para la Prueba de Tuberculina

La prueba de tuberculina (TST), también conocida como derivado de proteína purificada, (PPD), es la herramienta fundamental para identificar las personas infectadas con *M. tuberculosis*. Cernimientos de PPD serán enfocados a poblaciones de alto riesgo para infección. En general, no se deben realizar cernimientos en poblaciones con bajo riesgo para infección por TB, debido a reacciones de falsos positivos. La prueba de tuberculina no es necesaria para personas con documentación de una prueba de tuberculina previamente positiva.

1. PRUEBAS DE TUBERCULINA (PPD)

Las siguientes personas serán evaluadas para infección por TB, utilizando la prueba de tuberculina (PPD) por método Mantoux:

1. Contactos de personas con TB activa pulmonar o laríngea.
2. Personas con infección por VIH y contacto reciente.
3. Personas con otros factores de riesgos médicos para enfermedad por TB activa, tales como *Diabetes mellitus*, silicosis, terapia de corticoesteroides prolongada, otras terapias inmunosupresivas, cáncer de cabeza o cuello, condiciones hematológicas y reticuloendoteliales (leucemia, Enfermedad de Hodgkins), fallo renal terminal, gastrectomía o cirugías intestinales, síndromes crónicos de mal absorción o bajo peso corporal (10% o más de su peso ideal).
4. Personas con evidencia radiográfica

- de TB previa o cicatriz.
5. Empleados o residentes en lugares congregados como: hospitales, facilidades correccionales, refugios para deambulantes, centros de envejecientes o centros de rehabilitación de drogas.
6. Personas provenientes de lugares del mundo donde TB es endémico.
7. Personal de laboratorio bacteriológico
8. Usuarios de drogas intravenosas
9. Inmunosuprimido contacto reciente
10. Niños con infección por el VIH

En adición, la PPD tiene un valor diagnóstico en pacientes que desarrollan síntomas y/o evidencia clínica, evidencia radiográfica o baciloscopías positivas para el bacilo de tuberculosis (AFB) sugestivos a la enfermedad de TB. En estos pacientes, una reacción positiva indica infección y sostiene el diagnóstico de enfermedad por TB. Una reacción negativa usualmente, pero no excluye la infección ni la enfermedad. Sin embargo, inmunosupresión y otras condiciones médicas incluyendo enfermedad severa por TB, pueden causar reacciones de falsos negativos en la prueba de PPD.

2. PRUEBAS DE TUBERCULINA PARA MUJERES EMBARAZADAS

La prueba de tuberculina es segura y confiable en mujeres embarazadas; no se han documentado efectos teratogénicos con el uso de la misma. No están indicadas las pruebas de tuberculina de rutina en este grupo, porque el embarazo no aumenta el riesgo para infección por TB. Sin embargo, embarazadas en grupos de alto riesgo para infección por TB o enfermedad serán evaluadas. Específicamente, las embarazadas serán

evaluadas para infección por TB si tienen cualquiera de las siguientes condiciones:

- Síntomas sugestivos para enfermedad de TB activa
- Infección con VIH
- Usuarías a drogas intravenosas
- Factores de riesgo para VIH (en mujeres que rehúsan prueba de VIH)
- Otras condiciones médicas, que no sean VIH, que aumentan el riesgo para enfermedad por TB, como *Diabetes mellitus*, silicosis, terapia prolongada de corticoesteroides, otras terapias inmunosupresivas, cáncer de cabeza y cuello, enfermedades hematológicas y reticuloendoteliales (leucemia, Hodgkins), fallo renal terminal, gastrectomía, síndromes crónicos de mala absorción o bajo peso corporal (10% o más de su peso ideal).

Contacto cercano con persona con enfermedad de tuberculosis pulmonar o laringe.

Inmigrantes de áreas con alta incidencia de TB.

B. Administración de la Prueba de Tuberculina

La prueba de tuberculina será administrada por el método de Mantoux, donde se inyecta tuberculina (PPD) intradermal con una jeringuilla y aguja específica para tuberculina.

El siguiente procedimiento debe ser utilizado para la administración de la Prueba de Tuberculina (método de Mantoux):

- Introducir 0.1ml de tuberculina conteniendo 5 unidades de tuberculina (5 TU) justamente debajo de la capa superficial de la piel (intradermal) en el antebrazo. Usar una aguja corta, (26-gauge), con el

bisel de la aguja hacia arriba.

Esto debe causar una elevación discreta en la piel (una vesícula) de 6 a 10 mm en diámetro.

- Se seguirán las medidas de control de infecciones, incluyendo lavado de manos, el uso de guantes y de contenedores para agujas, para toda inyección. Cuando no hay agua disponible para el lavado de manos, se puede usar un sustituto como lo son toallas o sustancias anti-bacteriales.
- El frasco de la tuberculina debe mantenerse refrigerado y no debe estar expuesto a la luz; por ende debe preparar la jeringuilla al momento de la administración.
- Luego de administrar la prueba, se le instruye al paciente que no se debe frotar, rascar o ponerse vendaje en el área de la prueba. El área debe ser lavada y secada superficialmente. En caso de picor aplicar hielo o agua fría.

Nota:

Vacunación para varicela, paperas y/o rubeola (MMR) podrían causar falsos positivos. Por ende, la prueba de tuberculina debe administrarse el mismo día que la de MMR, ó 6 semanas luego de administrarse la vacuna MMR.

C. Lectura de la Prueba de Tuberculina

La lectura de la prueba será realizada por un profesional de la salud certificado (médico, enfermera/o graduada/o) (OA 101); lectura por los propios pacientes **no** es aceptable.

Los siguientes procedimientos deberán ser utilizados para leer la reacción a la prueba:

- La lectura se realizará a las 48-72 horas luego de ser administradas.
- Se palpa y se mide sólo el área de

induración; no el área de enrojecimiento o eritema. (Enrojecimiento no mide infección por TB).

- Se mide la induración transversalmente al eje longitudinal del antebrazo, su punto más ancho, utilizando una regla calibrada en milímetros (mm) Se anotará el tamaño de induración en milímetros, no simplemente como positiva o negativa. Si no hay induración se anota la reacción como 00mm.

Si la persona no regresa para su lectura al tiempo estipulado, pero, regresa dentro de una semana luego de ser administrada la prueba, se debe examinar el área y medir la induración, si alguna. Si es suficientemente grande para clasificarla como positiva, se deberá anotar el resultado y se explicará que fue leída en una semana; no se necesitará repetir. Si no hay ninguna reacción o es muy pequeña la induración para ser clasificada como positiva, se debe repetir la misma.

D. Interpretación de la Prueba de Tuberculina

Para que se pueda clasificar la reacción de la prueba de tuberculina como positiva, va a depender del tamaño de la induración y los factores de riesgo médicos y epidemiológicos para TB de la persona.

> **5mm** de induración es considerado positivo para las siguientes personas:

- Personas con factores de riesgo para VIH que rehúsan hacerse la prueba, incluyendo personas de status para VIH desconocido que tienen historial de abuso de drogas.
- Personas infectadas con VIH y contacto reciente

- Contactos cercanos de personas con enfermedad TB pulmonar o laríngea.
- Personas con evidencia radiográfica de fibrosis o TB previa.
- Pacientes con trasplantes de órganos
- Pacientes inmunosuprimidos
- Niños y adolescentes que se sospeche enfermedad de TB por radiografía o evidencia clínica; que estén inmunosuprimidos o recibiendo tratamiento por VIH; y contactos de personas sospechosas de TB o caso activo.

>**10 mm** es considerado positivo para las siguientes personas, si no cumplen con los criterios \geq de 5mm:

- Personas con factores de riesgo médicos para TB activa, aparte de VIH, como *Diabetes mellitus*, silicosis, terapia prolongada con corticoesteroides, otras terapias inmunosupresivas, cáncer de cabeza y cuello, condiciones hematológicas y reticuloendoteliales (leucemia, Hodgkins), fallo renal terminal, gastrectomías, síndromes crónicos de mal absorción o bajo peso corporal (10% o más de su peso ideal).
- Personas con historial de abuso de drogas intravenosas o sustancias controladas (abuso de alcohol, 'crack' o heroína) que son conocidos como VIH negativos.
- Personas de áreas endémicas de TB.
- Personas de bajo recursos socioeconómicos.
- Empleados o residentes de comunidades congregadas como los hospitales, facilidades correccionales, refugio para deambulantes, centros de envejecientes o centros de rehabilitación de drogas.
- Profesionales de la salud.
- Personal de laboratorio

bacteriológico.

- Niños menores de 4 años y/o adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo.
- Niños y adolescentes con condiciones médicas concomitantes (*Diabetes mellitus*, linfomas, malnutrición, Hodgkin y/o fallo renal), aumento de riesgo de exposición a caso de TB, nacidos en ciudades de alta prevalencia de casos, o que han viajado a lugares de alta incidencia de TB.

>15 mm es considerado positivo para las personas que no cumplen con los criterios anteriores de >5mm y >10mm y de niños y adolescentes que se desconocen factores de riesgos.

Personas con una reacción positiva deberán recibir una evaluación clínica completa, incluyendo una placa de pecho, para descartar enfermedad por TB. Si la placa de pecho inicial es negativa, no se le repetirá a menos que la persona desarrolle signos y síntomas que sugieran TB. Personas con pruebas de tuberculina positiva serán evaluadas para tratamiento de infección latente, de acuerdo a las guías establecidas. Ver sección II (Tabla 1 y 3).

E. Pruebas de Tuberculina a Personas con Vacuna BCG

BCG o Bacille Calmette-Guérin, es una vacuna utilizada en varios países porque consideran que protege a los niños contra algunas formas de la enfermedad de TB. Sin embargo, su eficacia en prevenir TB en adultos es variable y controversial. Pruebas de tuberculina positivas de personas de estos países donde TB es común, son mayormente

por infección con TB y están a riesgo de desarrollar la enfermedad, aunque hayan sido vacunados con BCG.

La vacuna de BCG complica la interpretación de los resultados de la prueba de tuberculina porque puede producir una reacción de un falso positivo, especialmente si la BCG fue administrada después del primer año de edad. (BCG dada sólo al nacer no aparenta ser una causa significativa de falsos positivos en las reacciones de las pruebas de piel).

No hay manera de distinguir entre una reacción positiva debido a vacunación por BCG y una prueba positiva debido a una infección real por TB. En personas vacunadas con BCG, sin embargo, la sensibilidad de la tuberculina es sumamente variable y tiende a variar con el tiempo.

En general, un historial de vacunación con BCG no debe influenciar la necesidad de la prueba de tuberculina. La interpretación de la reacción o decisiones clínicas con relación a personas, con una prueba de tuberculina positiva son las siguientes.

- Contactos cercanos a un individuo con TB pulmonar o laríngea activa, son considerados positivo si tienen una reacción de ≥ 5 mm, no importa su status de BCG. Contactos con pruebas de tuberculina positivas son candidatos para terapia por infección latente.
- Personas que son de países con alta incidencia de TB que no tiene ningún otro factor de riesgo son considerados positivos, si tienen una reacción de ≥ 10 mm, no importe su status de BCG..

- Personas que no provienen de un área de alta incidencia de TB y que no tienen ningún factor de riesgo son considerados positivos si tienen una reacción $\geq 15\text{mm}$, no importa su status de BCG. Sin embargo, terapia para infección latente no está indicada a menos que la persona (1) tenga un factor de riesgo para TB, especialmente infección VIH, (2) ha estado en contacto directo con una persona con enfermedad de TB pulmonar o laríngea, o (3) evidencia de a una persona con TB pulmonar o laríngea activa; debe recibir tratamiento preventivo.

F. Prueba de Tuberculina de Dos Niveles

1. ANTECEDENTE

En algunas personas infectadas con tuberculosis, la capacidad para reaccionar a la prueba de tuberculina disminuye con el tiempo. Por ende, personas infectadas que se realizan una prueba años más tarde, luego de la infección, pueden tener una reacción negativa a la prueba de tuberculina. Sin embargo, si se le repite la prueba durante el año, puede tener una reacción positiva. Este fenómeno, llamado el fenómeno de refuerzo, ocurre porque la primera prueba de tuberculina refuerza la respuesta inmune que había disminuido a través de los años. Este fenómeno es frecuente en personas de 55 años o más y puede ocurrir en personas vacunadas con BCG. Por otro lado, pruebas de tuberculinas repetitivas, no refuerzan reacciones en personas sin infección por TB o sin la vacuna de BCG.

El fenómeno de refuerzo puede complicar la interpretación de los resultados de la prueba de tuberculina en

áreas donde las pruebas se hacen repetitivamente, porque una reacción de refuerzo a una segunda prueba puede ser confundida por una conversión reciente.

Para eliminar reacciones de refuerzo como una causa de confusión, las personas que se van a someter a las pruebas de tuberculina repetitivamente, deben ser evaluados con el proceso de dos niveles de la prueba de tuberculina. Con este tipo de prueba, una prueba inicial debe ser realizada; si el resultado es negativo y una segunda prueba debe ser realizada en **1 a 3 semanas** más tarde. Los resultados de la segunda prueba es utilizada como base. Si es positivo, la persona es considerada como infectada; si es negativo, la persona es considerada no infectada.

2. CANDIDATOS Y EL PROCEDIMIENTO DE DOS PASOS

La prueba de dos pasos debe ser ofrecida a aquellas personas que no pueden documentar una reacción negativa a la prueba de tuberculina durante el último año y quien será evaluado en repetidas ocasiones, como profesionales de la salud o empleados o residentes de áreas congregadas.

El procedimiento es el siguiente:

- Si el resultado de la primera prueba es negativo, se repite la prueba de tuberculina en 1 a 3 semanas, utilizando la misma dosis y la concentración de tuberculina. Se inyecta la tuberculina en el antebrazo contrario o por lo menos 5 cm de distancia de la prueba anteriormente realizada.
- Si la reacción de la segunda prueba es negativa, se clasifica la persona como no infectado (TB Clase 0 ó Clase I).

- Si la reacción a la segunda prueba es positiva se debe obtener una placa de pecho. Si la placa de pecho es anormal, se clasifica la persona como Clase V y se debe evaluar para enfermedad de TB o alguna otra condición pulmonar. Si la placa de pecho es normal, se clasifica la persona como G. Clase II y evaluar para tratamiento preventivo.
- Si la reacción a la prueba inicial es positiva, se debe obtener una placa de pecho. Si la placa de pecho es anormal, se clasifica la persona como Clase V y se debe evaluar para enfermedad de TB o alguna condición pulmonar. Si la placa de pecho es normal, se clasifica la

persona como Clase II y se debe evaluar para tratamiento por infección latente. Una segunda prueba de tuberculina no es necesaria.

G. Como documentar resultado prueba de tuberculina

Todo caso reactor positiva a la prueba de la tuberculina debe ser reportado al Departamento de Salud (OA 259), en 5 días.

Ver Anejo 12 Hoja de reporte pruebas de tuberculina

II. TRATAMIENTO INFECCIÓN LATENTE

- A. Evaluación médica para Tratamiento por Infección Latente.
- B. Candidatos para Tratamiento por Infección Latente.
- C. Regímenes para Tratamiento Infección Latente.
- D. Monitoreo de los pacientes en Tratamiento por Infección Latente.
- E. Tratamiento por Infección Latente Interrumpido o Incompleto.
- F. Cumplimiento de Tratamiento por Infección Latente.
- G. Seguimiento de pacientes que completaron Tratamiento por Infección Latente.

II. TRATAMIENTO INFECCION LATENTE

A. Evaluación médica para tratamiento por infección latente

Toda persona con reacciones positivas a la prueba de tuberculina será evaluada por un médico para descartar la enfermedad de tuberculosis y ser evaluada para tratamiento por infección latente. La evaluación médica debe incluir lo siguiente:

1. HISTORIAL MEDICO Y EXAMEN FISICO

- Todo paciente será orientado para la prueba de VIH, a menos que tengan documentación de (1) una prueba positiva de VIH ó (2) una prueba negativa de VIH de los últimos 6 meses.
- Todo paciente debe ser evaluado para factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, incluyendo contacto directo con una persona con la enfermedad de tuberculosis. Sin embargo, algunos pacientes no tienen conocimiento si fueron contactos. Por lo tanto, se debe verificar el Registro del Programa de Tuberculosis, si el paciente fue reportado como contacto.
- Todo paciente debe ser evaluado para investigar tratamiento previo de infección latente. Aquellos que hayan completado un curso de tratamiento infección latente en el pasado deben ser evaluados si han tenido contacto reciente con personas con TB pulmonar o laríngea. Para pacientes seronegativos para VIH, no es necesario repetir la placa de pecho ni otro curso de terapia. Sin embargo, pacientes seropositivos

para VIH que hayan completado un curso de terapia preventiva pero han sido re-expuestos a personas con TB pulmonar o laríngea, se le debe repetir otro curso de terapia preventiva, sin importar su montaje de linfocitos T CD4 o carga viral.

- Todo paciente debe ser evaluado sobre su ingesta de alcohol, enfermedad hepática y hepatitis. Ver sección “Prueba de laboratorio” para pruebas específicas que deben ser ordenadas.
- Todo paciente debe ser orientado sobre las contraindicaciones para tratamiento por infección latente.
- Para contraindicaciones de drogas específicas utilizadas para tratamiento por infección latente, ver Sección II - C.

2. PLACA DE PECHO

Toda persona a ser considerada para tratamiento por infección latente debe ser evaluada con una placa de pecho para descartar enfermedad de tuberculosis pulmonar. Niños menores de 5 años deben tener una placa de pecho posterior-anterior y lateral. Todas las personas deben tener una placa de pecho posterior-anterior solamente; placas adicionales deben ser ordenadas a discreción del médico.

- Personas con una placa de pecho normal, una prueba de tuberculina positiva y sin signos o síntomas para enfermedad de TB deben ser clasificados como Clase II.
- Personas con una placa de pecho anormal consistente con enfermedad activa de tuberculosis deben ser clasificados Clase V, y manejarse acorde a la Sección III y IV.
- Personas con una placa de pecho con

lesiones fibróticas, no calcificadas sugestivos de TB previa, cicatrizada, deben ser evaluados para signos y síntomas de TB y obtener un conteo completo de sangre (CBC), un panel de químicas en sangre y tres muestras consecutivas de esputo para baciloscopías, cultivo y susceptibilidad.

- Si no hay síntomas, se clasifica la persona como Clase V, y se deben seguir las guías para tratamiento señaladas en la Sección II-C (5). (Si los cultivos son negativos para *M. tuberculosis* y las placas de pecho de seguimiento no muestran cambio, se reclasifica la persona como Clase IV.)
- Si hay síntomas, se clasifica la persona como Clase V y evaluar y tratar para enfermedad por tuberculosis en acorde a la Sección III y IV. (Si los cultivos son positivos para *M. tuberculosis* o las placas de seguimiento muestran una mejoría, se reclasifica el individuo como Clase III.)

En mujeres embarazadas se le debe ordenar una placa de pecho (aún durante su primer trimestre) si cumplen con lo siguiente:

- Presentan síntomas sugestivos para enfermedad por tuberculosis (tos, fiebre, sudoraciones nocturnas, dolor de pecho, etc.)
- Son seropositivos para VIH y (1) prueba de tuberculina positiva o (2) prueba de tuberculina negativa, pero ha estado en contacto directo con una persona que tiene enfermedad de TB pulmonar o laríngea.
- Con pruebas de tuberculina positiva

y han estado en contacto directo con una persona que tiene enfermedad de TB pulmonar o laríngea.

Otras mujeres embarazadas con pruebas de tuberculina positiva se les deben orientar a obtener una placa de pecho después del tercer trimestre. Protector de plomo debe utilizarse para tomar las placas de pecho en mujeres embarazadas.

3. PRUEBAS DE LABORATORIO

- Pacientes con historial de ingesta de alcohol, enfermedad hepática o hepatitis y pacientes mayores de 15 años deben tener unas pruebas de función hepática de base (AST/SGOT, ALT/SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total).), no se recomiendan en menores de 15 años de edad, sólo a discreción del médico. Resultados anormales deben ser evaluados por un médico tan pronto sea posible y ciertamente a las 72 horas de haber iniciado tratamiento por infección latente.
- Todos los pacientes que se comienzan en tratamiento por infección latente con dos o más medicamentos deben tener de base pruebas de función hepática y conteo completo de sangre (CBC).

B. Candidatos para tratamiento por infección latente

1. PERSONAS QUE DEBEN RECIBIR TRATAMIENTO, A PESAR DE LA EDAD

Las siguientes personas con una prueba de tuberculina positiva (Clase II) son candidatos para tratamiento por infección latente, independiente de su edad.

- Personas seropositivas para VIH y personas con factores de riesgos para

infección por VIH quienes rehúsan la prueba de VIH.

- Personas con factores de riesgo médicos para TB aparte de infección por VIH, como *Diabetes mellitus*, silicosis, terapia prolongada con corticoesteroides, otras terapias inmunosupresivas, cáncer de cabeza y cuello, enfermedades hematológicas y reticuloendoteliales (ej. leucemia, enfermedad de Hodgkin's), fallo renal terminal, cirugías intestinales, gastrectomía, síndromes crónicos de mala absorción o bajo peso corporal (10% o más de su peso corporal ideal.)
- Contactos directos de personas con enfermedad de TB pulmonar o laríngea

(Sin embargo, contactos mayores de 35 años de edad que tienen documentación de una prueba de tuberculina positiva previa, son candidatos para terapia infección latente solo si tienen infección por VIH o algún factor de riesgo médico, si es usuario de drogas intravenosas o si tiene evidencia radiográfica de TB previa, cicatrizada).

- Personas con evidencia radiográfica de TB previa, cicatrizada sin evidencia previa de tratamiento adecuado.
- Personas usuarias de drogas intravenosas y son conocidas como seronegativos para VIH.
- Convertidores recientes de la prueba de tuberculina ($\geq 10\text{mm}$ de aumento en dos años).

(Cuando una persona con tuberculina positiva alega que tuvo una reacción negativa a una prueba de tuberculina (Mantoux) administrada en los últimos dos años, pero no tiene la

documentación necesaria de esta reacción, es necesario aceptar la palabra del mismo. Esta persona debe ser considerada como una conversión reciente. Sin embargo, este protocolo no aplica si la prueba previa fue una prueba de [Tine Test]).

- Niños y adolescentes según indicado en sección I

Para guías de cuando repetir un curso de terapia por infección latente para contactos que habían completado un curso previo de tratamiento por infección latente, ver Sección II-G.

2. PERSONAS QUE DEBEN COMENZAR TRATAMIENTO POR INFECCION LATENTE, SIN IMPORTAR SU REACCIÓN A LA PRUEBA DE TUBERCULINA

Personas que recientemente han sido expuestas a TB pueden tener una reacción de un falso negativo a la prueba de tuberculina, si es evaluado en menos de 8 semanas desde su última exposición, aunque estén infectados. A estas personas se les debe repetir la prueba entre 8 a 12 semanas después de su última exposición. Durante el periodo ventana entre las dos pruebas, las siguientes personas deben comenzar tratamiento por infección latente, aunque su prueba sea negativa:

- Contactos menores de 5 años.
- Contactos entre las edades de 5 a 15, a discreción del médico.
- Contactos con infección por VIH o algún otro factor de riesgo médico para TB, y contactos con factores de riesgo para infección por VIH que rehúsan la prueba de VIH.

A estos contactos se les debe hacer una placa de pecho para descartar

enfermedad por TB antes de comenzar tratamiento por infección latente. Si el resultado de la segunda prueba de tuberculina es negativo y el contacto no está inmunosuprimido, el tratamiento por infección latente debe ser discontinuado. Para contactos directos que tienen infección por VIH o a riesgo para infección por VIH, un curso de tratamiento por infección latente es recomendado, a pesar de su resultado de la prueba de tuberculina.

Las guías para tratamiento por infección latente se encuentran resumidas en la tabla 1.

3. MUJERES EMBARAZADAS COMO CANDIDATAS PARA TRATAMIENTO POR INFECCION LATENTE

En la mayoría de las mujeres embarazadas, el tratamiento por infección latente debe ser retrasado hasta 2 ó 3 meses luego del parto, aunque no hay efectos secundarios, documentados, en el feto con la Isoniacida. En algunas situaciones, sin embargo, tratamiento por infección latente debe ser comenzado durante el embarazo:

- Tratamiento por infección latente debe ser comenzado durante el primer trimestre del embarazo a:

-Mujeres embarazadas con pruebas de tuberculina positiva (>5 mm) que son seropositivas para VIH o que tienen factores de riesgo para VIH que rehúsan hacerse la prueba.

-Mujeres embarazadas con pruebas de tuberculina positiva (>5mm) que han estado en contacto directo con una persona con tuberculosis activa (baciloscopías positivas) deben comenzar tratamiento preventivo.

- Tratamiento por infección latente

debe ser comenzado prontamente luego del primer trimestre del embarazo, en mujeres embarazadas que hayan tenido una conversión reciente documentada en los últimos dos años.

- Tratamiento por infección latente, si es indicado, debe comenzarse 2 a 3 meses luego del parto, para todas las demás mujeres embarazadas, incluyendo aquellas con evidencia radiográfica de TB previa, cicatrizada.

En mujeres embarazadas conocidas o sospechosas de tener infección por TB multirresistente a por lo menos Isoniacida y Rifampicina, se debe retrasar el tratamiento preventivo hasta después del parto, debido a posibles reacciones adversas de los medicamentos en el feto. Una placa de pecho se debe de obtener inicialmente y repetirse si llegara a desarrollar síntomas sugestivos para TB. Un protector de plomo debe ser utilizado en estas mujeres embarazadas.

Ver Sección II-C (4) para información de regímenes para tratamiento por infección latente en mujeres embarazadas.

C. Regímenes para Tratamiento Infección Latente

1. REGIMEN ESTANDAR: ISONIAZIDA

El régimen estándar para tratamiento por infección latente es Isoniacida (INH), dado diariamente o dos veces a la semana por 9 a 12 meses, dependiendo de la edad y su estado de VIH, ver tabla 1. Para dosificación en niños y adolescentes ver Tabla 2

Contraindicaciones para tratamiento

preventivo con Isoniacida son las siguientes:

- Historial de una reacción adversa a Isoniacida, incluyendo reacciones hepáticas, de la piel u otras reacciones alérgicas o neuropatías
- Contacto cercano con una persona que tiene TB resistente a Isoniacida.
- Enfermedad hepática severa.
- Embarazo, a menos que tenga infección por VIH, una conversión reciente o un contacto cercano.

Las encimas hepáticas de base con valores de 3 a 5 veces por encima de lo normal, aunque no esta contraindicado el iniciar tratamiento por infección latente, requiere una monitoria de cerca de las pruebas de función hepática del paciente.

Terapia observada directa por infección latente (TODIL) es un excelente método para promover adherencia al tratamiento por infección latente. Debido a recursos limitados, sin embargo, TODIL no puede ser ofrecido a todas las personas que reciben tratamiento por infección latente, por el Programa para el Control de la Tuberculosis. Actualmente, candidatos para TODIL son aquellos que sean contactos directos de pacientes con TB del mismo hogar y que estén recibiendo terapia observada directa

2. REGIMEN ALTERNADO:
RIFAMPIN

Pacientes que no toleran Isoniacida o que son contactos de personas con TB resistente a Isoniacida pero susceptibles a Rifampicina, se le debe tratar con Rifampicina para tratamiento por infección latente. Aunque, Isoniacida es el medicamento que más se ha estudiado en gran escala para la prevención de tuberculosis, Rifampicina es probablemente igualmente efectivo y es recomendado su uso en menores de 15 años de edad. Ver tabla 3

Contraindicaciones para el tratamiento por infección latente con Rifampicina son las siguientes:

- Historial de reacción inducida por Rifampicina, incluyendo hepática, de piel o alguna otra reacción alérgica o trombocitopenia
- Enfermedad hepática crónica severa
- Embarazo, a menos que tenga infección por VIH, tenga conversión reciente, o sea un contacto directo.
- Tratamiento con inhibidores de proteasa (en esta situación, una alternativa es el uso de Indinavir o Nelfidavir con Rifabutín).

Tabla 1. Dosis y Duración de Isoniacida en el Tratamiento Preventivo				
Edad	Intervalos		Duración (meses)	Dosis (mínimas)
	Diaria	Dos o Tres Veces Semanal*		
Niños (<18 años)	10-15 mg/kg. (máx. 300 mg diarios)**	20-30 mg/kg. (máx. 900 mg por dosis)	9 meses	270 D 76 Int
Adultos	300 mg	15 mg/kg (máx. 900 mg por dosis)	9 meses 6 meses	270 / 76 180 / 52

*Cuando el tratamiento es dos o tres veces a la semana, este será únicamente bajo terapia observada directa (TPOD)

** Ver tabla 2 con dosis recomendadas por kilogramo de peso.

(TOD).

Tabla 2. Dosis Diarias Recomendadas en TIL en niños y adolescentes

Dosis Diaria Max/Kg	INH
3-5 kg	50 mg
6-7.5 kg	75 mg
7.5-10 kg	100 mg
10-15 kg	150 mg
15-20 kg	200 mg
> 20 kg	300 mg

3. REGIMENES ALTERNADOS PARA CONTACTOS DE PACIENTES CON TB RESISTENTE A ISONIAZIDA Y RIFAMPIN

No hay estudios controlados para tratamiento por infección latente con drogas que no sean Isoniacida o Rifampicina. Por ende, se han establecido protocolos empíricos para tratamiento por infección latente para contactos de pacientes con TB multirresistente y todos deben ser individualizados. Cuatro principios generales deben aplicarse:

- Enfermedad por TB debe ser excluida antes de comenzar el régimen para tratamiento por infección latente.
- Como VIH es el factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad por tuberculosis, todos los contactos mayores de 15 años, se le debe enfatizar en la orientación para la prueba de VIH voluntariamente.
- La susceptibilidad de las muestras del caso índice debe ser considerada

en la selección de los medicamentos a administrarse en el régimen de tratamiento por infección latente.

- El tratamiento por infección latente debe incluir por lo menos dos medicamentos antituberculosos, a los cuales el caso índice sea susceptible.

Antes de seleccionar un régimen de tratamiento por infección latente, se debe de tomar en consideración los factores de riesgo de los contactos para infección de TB multirresistente y enfermedad. Contactos con menos riesgo a ser infectados con TB RMD o no tienen factores de riesgo para enfermedad por TB no son candidatos para tratamientos alternados. Por lo menos tres factores deben ser considerados:

¿Qué posibilidad hay que la persona se ha infectado con TB?

Una persona con una prueba de tuberculina positiva previa es menos probable que sea infectado recientemente y probablemente no es candidato para tratamiento por infección latente alterno. En contraste, una persona anérgica, que sea cónyuge infectado con VIH de una persona infectada con TBRMD, y que sus hijos tienen conversiones recientes, es altamente sugestivo para considerarse como infectados recientemente con TB.

Tabla 3. Dosis y Duración de Rifampicina en el Tratamiento Preventivo

Edad	Intervalos	Dosis (mínima)	Duración (meses)
	Diaria		
Niños (<18 años)	10 – 20 mg/kg. (máx. 600 mg diarios)	180 D	6 meses
Adultos	600 mg	120 D	4 meses

¿Qué posibilidad tiene la persona de desarrollar enfermedad por TB?

Contactos directos están en alto riesgo de desarrollar enfermedad por TB, si han sido recientemente infectados, si son infantes, o si son VIH positivos o están inmunocomprometidos. Los médicos deben ser agresivos en prescribir múltiples medicamentos en el tratamiento por infección latente para estas personas.

¿Qué posibilidad existe que la persona sea infectada con una cepa de TB multirresistente?

Estado de infección del caso índice.

El caso índice que sea positivo a pruebas de esputo, tiene enfermedad cavitaria y está tosiendo, es mucho más infeccioso que aquel que sea negativo a las pruebas de esputo y no está tosiendo. También, aquel paciente cuyos contactos hayan tenido conversiones es más infeccioso que un paciente cuyos contactos no tuvieron conversiones.

Tiempo de exposición y cercanía a la persona con TBRMD.

Contactos están a mayor riesgo de infección si han tenido exposición en periodos prolongados, compartiendo el mismo aire con la persona con TBRMD; si fueron expuestos en un cuarto pobremente ventilado y en un área pequeña o si fueron expuestos durante procedimiento donde se le inducía la tos como broncoscopías, inducción de esputo, entubación endotraqueal y otros.

Riesgos de exposición de los contactos a TB susceptible a medicamentos.

Personas que han estado expuestas a diferentes fuentes de TB (por ejemplo, profesionales de la salud) tienen menos riesgo a infectarse con cepas multirresistentes que aquellas personas

que su única fuente de exposición es aquel con TBRMD (por ejemplo un infante con prueba de tuberculina positiva de una madre con TBRMD).

Probabilidad baja para infección con TBRMD

Si se sospecha que es un recién infectado, estos contactos deben ser evaluados para tratamiento por infección latente con Isoniacida.

Probabilidad intermedia o intermedia alta para infección con TBRMD

Si se considera como recién infectados, estos contactos deben ser evaluados para un tratamiento por infección latente de régimen alternado en acorde con su edad y estado inmunológico:

- Contactos que sean seropositivos a VIH, inmunocomprometidos, y/o menores de 5 años se le debe tratar con tratamiento por infección latente con múltiples medicamentos, que no sean Isoniacida o Rifampicina.
- Contactos que sean seronegativos a VIH, inmunocompetentes, y mayores de 5 años de edad deben ser manejados de acuerdo a una de las siguientes dos opciones:
 1. Considerar tratamiento por infección latente con múltiples medicamentos antituberculosos que no sean Isoniacida ni Rifampicina. Esta opción es importante para aquellos que hayan convertido recientemente.
 2. No administrar tratamiento por infección latente. Educar los contactos sobre los síntomas de tuberculosis. Evaluar los contactos con una placa de pecho y evaluar síntomas a los 4, 8, 12, 18 semanas.

Todo paciente comenzando tratamiento por infección latente con dos o más drogas deben tener pruebas de función hepáticas de base (antes de comenzar tratamiento) y conteo completo de sangre (CBC).

Los médicos que confrontan dificultades en el manejo de tratamiento por infección latente en casos de contactos de pacientes con TBRMD, deben contactar al Médico Consultor del Programa Control TB nivel central.

4. REGIMEN PARA MUJERES QUE QUEDAN EMBARZADAS DURANTE TRATAMIENTO POR INFECCION LATENTE

En general, tratamiento por infección latente debe ser discontinuado en mujeres que quedaran embarazadas durante el tratamiento con Isoniacida y/o Rifampicina. Para reducir el riesgo de hepatitis periparto, tratamiento por infección latente no debe ser reiniciado hasta 2 ò 3 meses luego del alumbramiento. Cuando se reinicia el tratamiento por infección latente, se debe comenzar un curso completo sin importar las dosis.

Sin embargo, mujeres embarazadas con prueba de tuberculina positiva con factores de riesgo deben continuar con tratamiento por infección latente durante el embarazo:

- Para mujeres seropositivas para VIH, mujeres con factores de riesgo para VIH que rehúsan hacerse la prueba o que hayan estado en contacto directo con pacientes con cultivos positivos para tuberculosis; se le debe continuar con el tratamiento por infección latente aún durante su

primer trimestre.

- Para mujeres que hayan convertido en los pasados dos años, el tratamiento por infección latente debe ser discontinuado durante el primer trimestre y reiniciado al comienzo de su segundo trimestre. Cuando se reinicia el tratamiento, un curso completo debe ser dado, ignorando las dosis previas.

Las mujeres embarazadas que se encuentran tomando Isoniacida deben tomar en conjunto, Piridoxina (vitamina B6), 50 mg diarios. Para aquellas mujeres tomando vitaminas prenatales, no es necesario suplirle Piridoxina si por lo menos cumple con 25mg diarios.

La lactancia no está contraindicada en pacientes que sean seronegativas para VIH, que estén tomando o comiencen a tomar medicamentos antituberculosos.

5. REGIMENES PARA PERSONAS CON TB PREVIA, CICATRIZADA (clase IV y V)

TB Clase IV y V, están comprendidos por pacientes que su probabilidad para tener TB al momento de ser evaluados, es bajo y que tienen tres de las siguientes condiciones:

- Una reacción a la prueba de tuberculina ≥ 5 mm
- Una placa de pecho que muestra lesiones fibróticas no calcificadas sugestivas para TB previa cicatrizada
- Un historial de TB no tratado o con tratamiento errático

Si las personas son inmunocompetentes, se les debe de tratar con terapia por infección latente de corta duración: cuatro drogas por dos meses y luego dos drogas por dos meses (“4 por 2 y 2 por

2”), para un total de 4 meses de tratamiento. (Personas inmunocomprometidas deben recibir 4 drogas por 4 meses). Este régimen tiene sus ventajas: el riesgo para resistencia por Isoniacida es significativamente mucho más bajo que con un régimen de Isoniacida sólo; la adherencia al tratamiento es mayor que un tratamiento por 9 meses y el tratamiento puede ser iniciado en la primera visita médica en vez de esperar por los cultivos que lleguen negativo para *M. tuberculosis*. En ocasiones especiales el médico puede recurrir a un tratamiento con un régimen de 9 meses con Isoniacida.

Tratamiento Infección Latente Corta Duración	
<u>Droga</u>	<u>Duración 4 meses</u>
Pacientes Inmunocompetentes	
I/R/P/E	2 meses
<u>I/R</u>	<u>2 meses</u>
Pacientes Inmunocomprometidos	
I/R/P/E	4 meses

El protocolo para un régimen multi - drogas es el siguiente:

- A todos los pacientes se le debe tomar muestras de función hepática de base y contaje completo de sangre antes de comenzar un régimen de múltiples drogas.
- Comenzar un régimen con cuatro drogas- Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, y Etambutol. Se debe prescribir, Piridoxina si es un paciente malnutrido, alcohólico, seropositivo para VIH o se encuentra embarazada. También se debe obtener tres muestras de esputo para baciloscopías y cultivo.
- Se debe asegurar que el paciente se

siga mensualmente por un médico.

- Si el paciente es seropositivo para VIH, se debe continuar cuatro drogas por 4 meses.
- Si el paciente es seronegativo para VIH, se debe continuar 4 drogas por 2 meses, seguido Isoniacida y Rifampicina sólo por los próximos 2 meses.
- Luego de 3 meses de tratamiento se debe obtener una segunda placa de pecho.
 - Si la placa de pecho no muestra cambios, y los cultivos de esputo son negativos para *M. tuberculosis*, la lesión aparentemente estaba inactiva. Se debe descontinuar tratamiento por infección latente si el paciente ha recibido un total de 4 meses de tratamiento sin importar su estado de VIH.
- Si la placa de pecho muestra alguna mejoría, la lesión probablemente se encontraba activa. Se reclasifica el paciente como Clase III, aunque los cultivos sean negativos. Se continua con Isoniacida y Rifampicina por un total de 6 meses de tratamiento en personas seronegativas para VIH. Se continúa con 2 drogas por 7 meses, el tratamiento en pacientes seropositivos para VIH.
- Si el régimen de cuatro drogas no puede ser utilizado por reacciones adversas u otras razones, se debe utilizar tratamiento por 9 meses con Isoniacida. Debe documentar en el expediente las razones por las cuales el régimen de cuatro drogas no puede ser utilizado.

Pacientes con evidencia radiográfica de TB previa, cicatrizada que tiene síntomas sugestivos para enfermedad por TB (tos, fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso u otros) debe ser clasificado Clase V. Al paciente se le debe administrar terapia observada directa con Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol, pendiente a los resultados de los cultivos y sus susceptibilidades. Si el resultado del cultivo es positivo para *M. tuberculosis* o la placa de pecho mejora se reclasifica y se trata el paciente como Clase III. Si el cultivo es negativo y la placa de pecho no muestra mejoría, se reclasifica al paciente como Clase IV y se trata como descrito anteriormente.

D. Monitoreo de los pacientes en tratamiento por infección latente

Luego de las evaluaciones clínicas iniciales por el médico, la persona que sea clasificada Clase II y se encuentra bajo tratamiento por infección latente debe ser evaluado mensualmente. Si el paciente está tomando sólo Isoniacida o Rifampicina, la evaluación puede ser por una enfermera registrada; si el paciente está tomando dos medicamentos antituberculosos o medicamentos que no sean Isoniacida o Rifampicina, la evaluación debe ser hecha por un médico.

- Todo paciente debe ser monitoreado para signos y síntomas para toxicidad por medicamentos, especialmente pacientes mayores de 35 años de edad.
- Se debe realizar mensualmente pruebas de función hepática para aquellas personas que hayan mostrado resultados iniciales de base alterados. (Pruebas iniciales de base se le deben realizar a personas

con historial de ingesta de alcohol, enfermedad de hígado o hepatitis; pacientes mayores de 35 años de edad y pacientes que comienzan tratamiento por infección latente con dos o más medicamentos).

- Las mujeres embarazadas que se encuentran bajo tratamiento con Isoniacida y/o Rifampicina se le deben realizar pruebas de función hepática durante el embarazo y por 4 meses postparto.
- Tratamiento por infección latente debe ser discontinuado si los valores de ALT o AST son 5 veces más de lo normal o si hay evidencia clínica para hepatitis (ej. ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho, etc.).

E. Tratamiento por Infección Latente Interrumpido o Incompleto

Tratamiento por infección latente incompleto o interrumpido se define como la pérdida de por lo menos una tercera parte del régimen de tratamiento - en otras palabras, una pérdida del tratamiento por un periodo de 2 meses consecutivos o más o la interrupción intermitente por varias ocasiones en el tratamiento que sumen un total de 2 meses o más.

Pacientes que se recomienda tratamiento por infección latente y no completan el régimen, deben ser reforzados para que completen el mismo; recomendaciones para reiniciar un régimen de tratamiento se presentan a continuación. Sin embargo, si el paciente ha fallado en tres ocasiones a completar tratamiento, no se debe perder más esfuerzos.

1. PACIENTES QUE DEBEN COMENZAR UN NUEVO REGIMEN

En pacientes con una o más de las

siguientes condiciones, se debe reiniciar el régimen (previas dosis deben ser descartadas):

- Un lapso en el tratamiento de tres meses del régimen original.
- Tratamiento que data de más de 6 meses atrás.
- Inmunosupresión, especialmente infección debida por VIH.

La duración del nuevo régimen debe corresponder al periodo de tiempo del régimen original (un nuevo régimen de 9 meses en un paciente que originalmente fue prescrito a 9 meses) un régimen prologando no es necesario

2. PACIENTES QUE DEBEN COMPLETAR EL REGIMEN ANTERIOR

En pacientes con condiciones no descritas anteriormente, en la sección II E (1), el régimen debe durar el tiempo necesario para completar la duración del régimen originalmente prescrito. Por ejemplo, si el tratamiento tuvo un lapso de 2 meses después de 3 meses de un régimen a durar 9 meses, el debe recibir tratamiento por 6 meses adicionales para completar un total de 9 meses de tratamiento.

F. Cumplimiento de Tratamiento por Infección Latente

El médico es quien decide el tiempo necesario para la duración de la terapia por infección latente de cada paciente. Los pacientes con tratamiento podrán ser dados de alta de la clínica por haber completado el mismo cuando regresan por su último suplido de medicamentos.

- El médico o enfermera graduada que realiza la evaluación mensual debe observar en el expediente del paciente que el paciente recibió

medicamentos suficientes para el último mes de tratamiento y es dado de alta de la clínica.

- La persona debe ser orientada a regresar a la clínica si llegara a desarrollar síntomas de tuberculosis o efectos secundarios a los medicamentos. Por otra parte evaluaciones subsiguientes no serán necesarias.

G. Seguimiento de pacientes que completaron tratamiento por infección latente

Cuidado de seguimiento incluyendo placas de pecho y evaluaciones médicas no son necesarias para pacientes que hayan completado tratamiento por infección latente a menos que desarrollen síntomas de TB. En ciertos pacientes sería necesario repetir un curso de tratamiento por infección latente, considerando pacientes seropositivos para VIH y niños menores de 15 años de edad, que hayan recibido tratamiento por infección latente anteriormente, pero han estado en contacto directo con personas con TB pulmonar o laríngea infecciosa. Cuando se repite una terapia se debe comenzar un régimen completo nuevamente (9 meses para personas VIH seropositivas y para niños menores de 15 años) bajo la presunción de que una reinfección pudo haber ocurrido. Reinfección exógena es más probable cuando hay conversiones entre contactos que previamente habían tenido una exposición similar al individuo con enfermedad por TB.

III. EVALUACIÓN INICIAL PARA TUBERCULOSIS

ACTIVA

- A. Evaluación Médica y el Examen Físico.
- B. Radiografía de Pecho.
- C. Pruebas de Laboratorio (Bacteriología)
- D. Esquema de Manejo y Tratamientos

III. EVALUACIÓN INICIAL PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

El propósito de la evaluación inicial es:

- Confirmar la enfermedad activa en pacientes categoría V (sospechoso de Tuberculosis)
- Evaluar a todo paciente categoría III (tuberculosis activa) y categoría V antes de iniciar en tratamiento.

Pacientes con alta sospecha de TB activa que se pronostica cambiar a categoría III será clasificado como categoría V. Por ejemplo, esta categoría incluye pacientes con radiografías con lesiones sugestivas a tuberculosis activa (las lesiones se localizan principalmente en los segmentos apical o posteriores de los lóbulos inferiores y raramente se localizan en los segmentos anteriores de los lóbulos superiores). Todo paciente categoría V será reclasificado dentro de tres meses basado en los resultados de su bacteriología y/o radiografía.

A. Evaluación Médica y el Examen Físico

Todo paciente categoría III o V recibirá una evaluación médica, incluyendo historial detallado de la enfermedad actual, historial previo, revisión de síntomas, historial social, y examen físico. (Adjunto, vea el perfil titulado: La Evaluación Médica para la Clase III, en la página 26). Adicionalmente el procedimiento incluye lo siguiente:

- Si no existe alguna documentación sobre una prueba de tuberculina realizada, esta debe pedirse.
- A todos los pacientes categoría III y V se les ofrecerá consejería y prueba de VIH a menos que tengan documentación de (1) una prueba positiva (2) una prueba negativa reciente (menos de 6 meses).
- Pacientes bajo tratamiento anti-TB

que son VIH negativos pero permanecen en riesgo a infección con el VIH se les ofrecerá otra prueba cada 6 meses.

- Si se considera el tratamiento con Etambutol, se evaluará la agudeza visual inicialmente como prueba de base y mensualmente para detectar toxicidad por este medicamento.
- Si se considera el tratamiento con un aminoglicosido o capreomicina, se evaluará con un audiograma inicialmente como prueba de base.
- Todos los pacientes serán entrevistados sobre los siguientes factores de riesgo a TB multirresistente: (1) tratamiento previo o incompleto; (2) contacto de caso TB RMD. Si el paciente tiene alguno de estos factores de riesgos, otros medicamentos anti tuberculosos serán considerados además de INH, RIF, PZA y EMB.
- Todo paciente será entrevistado sobre su historial previo de tratamiento anti-tuberculoso. Si el paciente recibió tratamiento anteriormente, es importante determinar que drogas se utilizaron, la duración del tratamiento, efectos secundarios, razones por discontinuar el tratamiento y resultados de susceptibilidad anteriores.
- Siempre se preguntará la posibilidad de embarazo a mujeres.
- Siempre se hará todo esfuerzo para identificar al caso índice de pacientes menores de edad.

B. Radiografía de pecho

Una radiografía inicial debe obtenerse para todos los pacientes, excepto los pacientes que puedan traer una radiografía de pecho que se ha realizado

dentro del último mes que pueda archivarse en la clínica. Un informe oral o escrito no es aceptable. Niños menores de 5 años de edad tendrán ambas proyecciones posterior-antérieures y laterales. Todas las demás personas sólo recibirán una radiografía posterior-anterior; radiografías adicionales se harán a la discreción del médico.

Mujeres embarazadas con sospecha de tuberculosis serán evaluadas inmediatamente, sin retraso, aún en su primer trimestre. Se utilizará un delantal de plomo para estos pacientes.

Pacientes con sospecha de tener TB extrapulmonar también recibirán una radiografía de pecho para determinar si tiene TB pulmonar. Si la radiografía de pecho es anormal (incluyendo TB pleural), se recogerán muestras de esputos para realizar baciloscopías, cultivos y susceptibilidad a drogas. El diagnóstico y tratamiento de TB extrapulmonar se discute en la Sección IV-H.

C. Pruebas de laboratorio (Bacteriología)

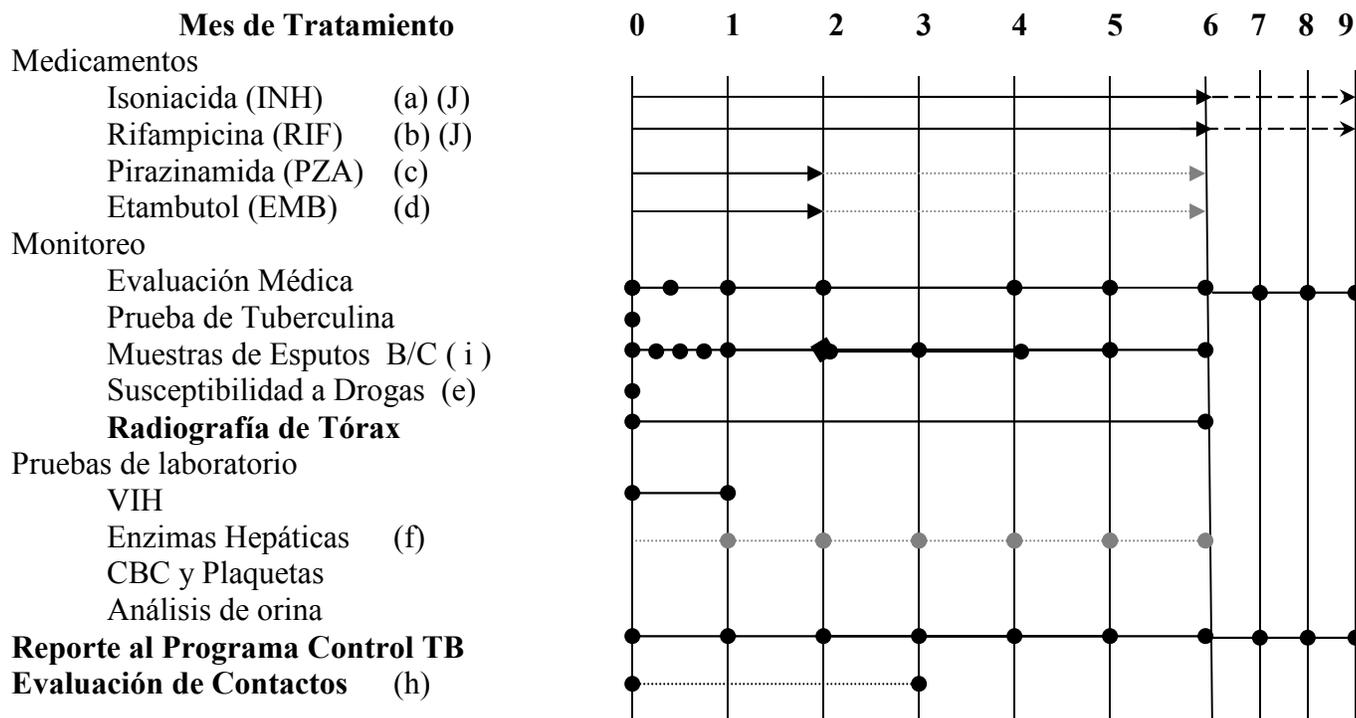
Las siguientes pruebas de laboratorio deben ordenarse para todos los pacientes:

- Se recogerán, al menos, tres muestras iniciales de esputo para baciloscopías, cultivos y susceptibilidad a drogas. Estas serán de 3 días consecutivos diferentes y se harán antes de iniciar el tratamiento antituberculoso.
- Luego se tomarán muestras de esputo a los 15 días de tratamiento y se repetirán mensualmente.
- Es de suma importancia la muestra de esputo del segundo mes de tratamiento ya que determinará la

duración del mismo de 6 a 9 meses. (Ver esquema de manejo y tratamiento en página 26)

- En ocasiones será necesario inducir la expectoración mediante aerosoles. Si el paciente es incapaz de producir un esputo y existe una sospecha razonable de tuberculosis, se le deberá someter una broncoscopia.
- Conteo de Células Sanguínea (CBC) y Plaquetas.
- Prueba de VIH
- Enzimas hepáticas SGOT / SGPT / ALT
- Panel Metabólico Básico

D. Esquema de Manejo y Tratamiento Antituberculoso



Notas y Situaciones Especiales

- Todo paciente en INH debe recibir Piridoxina (Vitamina B6)
 - Tiñe las secreciones color anaranjado, interactúa con anticonceptivos, metadona y retrovirales.
 - Se descontinúa luego de 8 semanas si hay evidencia de susceptibilidad.
 - Se descontinúa luego de 8 semanas si hay evidencia de susceptibilidad, evaluar agudeza visual, puede desarrollar Daltonismo en uso extenso.
 - Si se identifica resistencia a drogas, se consultará con Médico Consultor del Programa Control TB.
 - Personas con historial de alcoholismo, enfermedad hepática, hepatitis se deben someter a prueba de función hepática. Las enzimas hepáticas deben repetirse mensualmente si el resultado inicial indica un alto nivel o hay historial de alcoholismo, enfermedad hepática o hepatitis.
 - Embarazo: Los medicamentos antituberculosos deben ser utilizados con precaución. Pacientes con sospecha de TB deben de iniciarse en un régimen terapéutico de TB con INH, RIF y EMB; por un máximo de 9 meses de terapia. Contraindicado usar Estreptomina y Pirazinamida por efectos teratogénicos.
 - La segunda prueba de tuberculina se aplicará luego de 8 - 10 semanas de la conversión negativa del cultivo del caso índice.
 - Se requieren 3 muestras de esputo en días consecutivos, uno a los 15 días y luego una mensual.
 - Personas que a los 2 meses su cultivo no ha convertido e inicialmente tuvieron cavidad se extenderá a 7 meses para un total de 9 meses de tratamiento.
- ◆ El tomar muestras de esputo a los 2 meses de tratamiento es crucial para determinar la duración del régimen terapéutico.

IV. TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

- A. Régimen de tratamiento para Pacientes con Tuberculosis Activa y VIH negativo.
- B. Régimen para Pacientes con Tuberculosis Activa y VIH positivo y/o Inmunocomprometidos.
- C. Régimen para pacientes embarazadas.
- D. Régimen para Niños que no pueden ser Evaluados para Agudeza Visual.
- E. Régimen para pacientes con Fallo Renal Crónico.
- F. Terapia Observada Directa.
- G. Régimen Intermitente.
- H. Evaluación y Tratamiento de Tuberculosis Extrapulmonar.
- I. El uso de Piridoxina (Vitamina B6) en el tratamiento de TB.
- J. Tratamiento Incompleto.
- K. Fracaso en el tratamiento.
- L. Relapso.
- M. Cirugía para TB Pulmonar.

IV. TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

INTRODUCCION

El régimen estándar de tratamiento de TB se basa en fase bactericida, donde durante dos (2) meses se da una terapia intensa con cuatro (4) drogas INH, RIF, PZA, EMB; una fase de continuación de cuatro (4) meses usando INH y RIF solamente. Este régimen es establecido por ATS, IDSA y CDC (junio 2003) (ver anejo 5).

Las nuevas guías enfatizan que es responsabilidad del departamento de salud, médico primario o proveedor, de prescribir un régimen apropiado y asegurar que el tratamiento se complete debidamente. Recomienda el uso universal de terapia directamente observada (TOD) para facilitar adherencia y completar tratamiento.

Asigna rango a cada recomendación, basado en evidencia. Ver anejos 6, 7 y 8.

A. Régimen de tratamiento para Pacientes con Tuberculosis Activa y VIH negativo

El siguiente protocolo es apropiado para pacientes VIH negativo, Categoría III o V que no presenten factores de riesgo para TB Multirresistente (TB MRD). Ver anejos 5, 6 y 7.

Se comienza con un régimen de medicamentos que incluyen: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol durante 8 semanas en dosis diarias, o dos / tres veces por semana, a menos que exista una contraindicación absoluta para alguno de los medicamentos, luego de las 8 semanas pasa a fase de continuidad con dos medicamentos INH y RIF por 18 semanas en dosis diarias o intermitente. Se puede utilizar 'Rifamate' (cápsulas que combinan Isoniacida y

Rifampicina) para pacientes que no están recibiendo TOD.

Una vez se conoce que la micobacteria es susceptible a Isoniacida y Rifampicina, se discontinúa el Etambutol y la Pirazinamida al completar 8 semanas de terapia. Sin embargo, continúe Etambutol sí:

- (1) la susceptibilidad de drogas muestra resistencia a Isoniacida (INH) o a Rifampicina(RIF)
- (2) los resultados de susceptibilidad de drogas no están disponibles, o
- (3) la terapia de dos / tres veces por semana se comenzó desde el principio del tratamiento.

La Pirazinamida (PZA) se puede discontinuar después de 2 meses o cuando las muestras de esputo sean reportadas como negativas para el bacilo de tuberculosis. Sin embargo, continúe Pirazinamida sí:

- (1) la susceptibilidad de droga muestra resistencia a Isoniacida o a Rifampicina
- (2) los resultados de susceptibilidad de droga no están disponibles, o
- (3) la terapia de dos / tres veces por semana se comenzó desde el principio de tratamiento.

Término de tratamiento:

Si la micobacteria resulta que es totalmente susceptible, se dará tratamiento por un total de 26 semanas o 6 meses, o durante 18 semanas ó 4 meses luego de la conversión del cultivo de esputo.

Si los resultados de susceptibilidad de droga no están disponibles, Se continuará el tratamiento con cuatro medicamentos durante 26 semanas, ó 18 semanas luego de la conversión del

cultivo de esputo.

Si los cultivos de esputo son negativos, pero el paciente ha sido diagnosticado con TB pulmonar clínicamente, y la radiografía no presenta cavidad, el tratamiento será con cuatro (4) medicamentos durante 16 semanas ó 4 meses.

Si los cultivos no han convertido en 4 meses, evalúe al paciente para cumplimiento de terapia, absorción de medicamentos, y resistencia de droga.

B. Régimen para Pacientes con Tuberculosis Activa y VIH positivo y/o Inmunocomprometidos

El protocolo para pacientes infectados con VIH es igual al de los pacientes sin infección por VIH. Sin embargo, es imperativo evaluar el progreso clínico y bacteriológico para pacientes infectados con el VIH. Si evidencia un progreso lento o sub-óptimo, el tratamiento será prolongado y evaluado individualmente por caso.

1. El tratamiento de tuberculosis con inhibidores de proteasas

Los inhibidores de proteasa son agentes antirretrovirales que se utilizan en combinación con otros agentes para pacientes infectados con el virus de VIH. Cuatro inhibidores de proteasa son actualmente aceptados por el FDA para el tratamiento de pacientes infectados con el virus de VIH: Saquinavir (Invirase), Ritonavir (Norvir), Indinavir (Crixivan), y Nelfinavir (Viracep).

Estos agentes complican el tratamiento de TB porque ellos interactúan de manera significativa con Rifampicina. Específicamente, el uso concomitante de Inhibidores del Proteasa y Rifampicina reduce los niveles de estos inhibidores

significativamente y aumentan los niveles de Rifampicina. Como resultado, Rifampicina puede tener efecto tóxico y por inducción de la citocromo-oxidasa hepática P-450, lleva a unos niveles sub óptimos del inhibidor de Proteasa, un control inadecuado de la replicación del virus y la emergencia de la resistencia del virus.

Rifampicina es un componente importante en el tratamiento de TB. Regímenes de tratamiento que incluyen Rifampicina son más cortos (6-9 meses vs. 18-24 meses) y su conversión de esputo es más rápida, son más los pacientes que se curan, y las recaída son más bajas que regímenes que no incluyen Rifampicina. Pacientes VIH positivos con TB que sean tratados sin Rifampicina tienen una alta incidencia y riesgo de mortalidad.

Estudios a corto plazo, sin embargo, han demostrado que Rifabutin es probablemente equivalente al Rifampicina para el tratamiento de tuberculosis. En estudios realizados se ha demostrado que la combinación de Rifabutin con Indinavir parece ser la de menos efectos secundarios. Saquinavir no puede usarse con dosis de 300 mg diario de Rifabutin porque puede haber una disminución en los niveles de hasta un 40%; el Ritonavir cuadruplica los niveles de Rifabutin, aumentando el riesgo de toxicidad. Nelfinavir parece actuar igual que Indinavir. Sin embargo, la interacción del Indinavir- Rifabutin ha sido la mejor estudiada.

EL CDC ha publicado cinco (5) recomendaciones para los pacientes que se encuentran en la combinación de estos agentes con Rifampicina. Las recomendaciones de tratamiento pueden variar si el paciente ha comenzado en

inhibidores de proteasa cuando el tratamiento de medicamentos anti-TB se comienza. Se recomienda que los pacientes reciban TOD para el tratamiento de TB y que haya una coordinación entre los manejadores de TB y VIH.

Opción 1. Retrasar el tratamiento con Inhibidores de Proteasa hasta luego de completar el tratamiento para TB de 6 - 9 meses, en general, esta opción es apropiada para los pacientes con un conteo de CD4 + linfocitos T >200 células.

Opción 2. Comenzar el tratamiento con un Inhibidor de Proteasa luego de 8 semanas ó 2 meses de tratamiento con 4 drogas para tuberculosis con un régimen en el cual Rifampicina sea parte de la terapia. En este momento, cambie el Rifampicina al Rifabutin 150 mg/día, y empieza Indinavir o Nelfinavir (la dosis recomendada).

Rifabutin también puede ser dado dos o tres veces en semana por TOD. Se utilizaran las mismas dosificaciones de Rifabutin e Indinavir o Nelfinavir si la terapia de TB es diaria o intermitente. Con esta opción, el tratamiento de TB debe durar 9 meses.

Opción 3. Comenzar el tratamiento con un Inhibidor de Proteasa luego iniciar 2 meses con terapia de 4 medicamentos anti-TB con un régimen en el cual Rifampicina sea parte de la terapia. Luego, discontinuar Rifampicina, continúe Isoniacida, Pirazinamida, y Etambutol, y agregue cualquier Inhibidor de Proteasa. Con esta opción, el tratamiento de TB debe durar 12 meses.

Opción 4. En pacientes que ya toman

Saquinavir o Ritonavir cuando el tratamiento de TB se empieza, (1) substituir estos medicamentos con Indinavir o Nelfinavir (la dosis recomendada usual) y (2) substituir Rifampicina por Rifabutin 150 mg/día. Este régimen también es apropiado para los pacientes con un conteo bajo de CD4+ linfocitos T, u otras indicaciones para la terapia inmediata con inhibidores de proteasa. Después de iniciar 2 meses, pacientes en TOD pueden ser tratados en forma intermitente (dos o tres veces por semana). Con esta opción, el tratamiento de TB debe durar 9 meses.

Opción 5. Si Rifampicina o Rifabutin no pueden utilizarse en el tratamiento para TB, se debe utilizar un medicamento inyectable durante los primeros 2 a 6 meses de tratamiento, en combinación con otros agentes anti-TB (Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol). Cualquier inhibidor de proteasa puede usarse. El tratamiento para TB debe durar no menos de 18 meses. El riesgo de mortalidad debido a TB será más alto con este régimen, que la alternativa que incluya a Rifampicina o Rifabutin como parte de la terapia.

2. EL TRATAMIENTO PARA TB PULMONAR COEXISTENTE CON MICOBACTERIA AVIUM-INTRACELULAR (MAI) DISEMINADO

Pacientes que están severamente inmunocomprometidos pueden desarrollar TB y MAI concurrentemente, y deben tratarse ambas condiciones. También, algunos pacientes de SIDA con TB son candidatos para terapia preventiva contra infección de MAI diseminada.

Claritromicina y Azitromicina son

actualmente los agentes de primera línea para prevenir y tratar infección por MAI, pero el Rifabutin ha sido utilizado en el pasado.

Rifabutin no debe usarse al mismo tiempo con Rifampicina debido a que se aumenta el efecto de toxicidad. Cuando sea posible, otro agente, como Claritromicina o Azitromicina, debe usarse en lugar de Rifabutin. Si otro agente se usa, continuar con Rifampicina el tratamiento de TB. Si otro agente no puede usarse y el Rifabutin se requiere como terapia preventiva para MAI, discontinuar Rifampicina y sustituirse con Rifabutin en el régimen de tratamiento para TB.

C. Régimen para pacientes embarazadas

En la mayoría de los casos, una mujer embarazada con TB Categoría III o con sospecha de TB (Clase V) debe recibir tratamiento sin retraso. Muy raramente, y con la aprobación del Director o el Consultor Médico de Tuberculosis, el tratamiento para la enfermedad de TB sospechosa puede diferirse hasta luego de haberse terminado el primer trimestre de embarazo si se cumplen los siguientes criterios:

- Baciloscopia negativa para AFB
- VIH negativo
- Ningún factor de riesgo para infección por VIH
- Ningún síntoma de TB (ninguna tos, fiebre, sudoración nocturna, u otros)
- Ninguna cavidad en la radiografía de pecho.

El tratamiento para las mujeres embarazadas difiere de los tratamientos normales, porque la Estreptomina está contraindicada y la Pirazinamida debe evitarse. Se ha mostrado que la

Estreptomina es teratogénica en el feto, y la Pirazinamida tiene un efecto desconocido en el feto. Sin embargo, si el tratamiento se empieza después del primer trimestre, Pirazinamida puede ser incluido en el régimen de tratamiento inicial para mujeres con VIH positivo, mujeres que tienen factores de riesgo para la infección de VIH pero rehúsan realizarse la prueba de VIH, y mujeres en las que se sospecha que tienen TB resistente a Isoniacida y Rifampicina. Pirazinamida debe ser incluido en el régimen del tratamiento, sin tener en cuenta la fase del embarazo, para las mujeres VIH positivas donde la sospecha de tener TB resistente a Isoniacida y Rifampicina (a pesar de la falta de datos en Pirazinamida, la Organización de Mundial de la Salud recomienda esta droga en cualquier fase del embarazo, para todas las mujeres embarazadas).

TB durante el embarazo raramente es, una indicación para un aborto terapéutico. Una posible excepción, sin embargo, es TB multirresistente. Una mujer embarazada con TB multirresistente (TB resistente a Isoniacida y Rifampicina) se le debe ofrecer un aborto terapéutico porque la mayoría de los medicamentos que se utilizan para TB multirresistente pueden causar anormalidades fetales y no se han estudiado adecuadamente con respecto a su seguridad en el embarazo.

1. TRATAMIENTO PARA MUJERES EMBARAZADAS

Se recomienda comenzar con un régimen de Isoniacida, Rifampicina, y Etambutol; se puede utilizar Rifamate (cápsulas que combinan Isoniacida y Rifampicina) si no existen contraindicaciones absolutas, para

pacientes que no están recibiendo TOD. Una vez la susceptibilidad demuestra que no existe resistencia a Etambutol se discontinúa. (No es necesario esperar 2 meses para discontinuar Etambutol si los resultados de susceptibilidad a drogas están disponibles antes de este periodo.) Sin embargo, se continuará el Etambutol si: (1) la susceptibilidad a drogas demuestra resistencia a Isoniacida o Rifampicina o (2) los resultados de susceptibilidad de drogas no están disponibles.

Para mujeres embarazadas en tratamiento con Isoniacida, deben tomar Piridoxina (25 mg /día), a menos que el paciente ya esté tomando una vitamina prenatal que contenga la cantidad equivalente de Piridoxina.

Término de tratamiento:

Si el bacilo es totalmente susceptible, el tratamiento será por un total de 9 meses, o por lo menos 6 meses luego de la conversión del cultivo, cualquiera que tome más tiempo en ocurrir. Sin embargo, si Pirazinamida fue utilizado en los primeros 2 meses de tratamiento antes que la mujer haya descubierto que está embarazada, un total de 6 meses de tratamiento es apropiado.

Si los resultados de susceptibilidad a drogas no están disponibles y Pirazinamida no se utilizó durante los primeros 2 meses de tratamiento, se debe utilizar Isoniacida, Rifampicina, y Etambutol por lo menos 9 meses, o por lo menos 6 meses más allá de la documentación de la conversión del cultivo.

Si los cultivos de esputo son negativos pero el paciente ha sido diagnosticado con TB pulmonar clínicamente, el tratamiento con Isoniacida, Rifampin y

Etambutol será por 9 meses.

Si los cultivos no han convertido luego de 4 meses de tratamiento, deberá evaluarse el cumplimiento con la terapia, la absorción de los medicamentos, y la resistencia a drogas.

2. MEDICAMENTOS DE TB PARA MUJERES LACTANDO

Concentraciones pequeñas de drogas de medicamentos anti-TB en leche materna no son tóxicas para el recién nacido que lo están lactando. Por consiguiente, el lactar no debe suspenderse en mujeres tomando Isoniacida y otros medicamentos de TB.

Mujeres que son VIH positivo no deben lactar debido al riesgo de transmisión de VIH al infante.

D. Régimen para Niños que no pueden ser Evaluados para Agudeza Visual

Las siguientes recomendaciones son apropiadas para niños que no pueden ser evaluados para agudeza visual o visión de color.

Niños que no puedan ser evaluados para agudeza visual o visión de color, no se deberá utilizar Etambutol a menos que el niño sea multirresistente, se sospeche resistencia o infección de VIH. En estas situaciones se deja a la discreción del médico el uso de Etambutol a razón de 15 mg/kg pueden ser incluidos como parte del tratamiento inicial.

Niños con TB o sospecha deberán recibir TOD. Si el TOD no se da, la razón para esto deberá documentarse claramente en el expediente médico. Después de la fase intensiva de terapia diaria en TOD deben cambiarse a un régimen intermitente.

Sin embargo, en algunas situaciones, el médico puede preferir terapia diaria por las razones de cumplimiento. Si la terapia intermitente no se usa, el médico deberá documentar las razones claramente en el expediente médico.

1. TRATAMIENTO PARA NIÑOS VIH NEGATIVO CUYA VISION NO PUEDE EVALUARSE

Se comenzará con un régimen de Isoniacida, Rifampicina, y Pirazinamida, durante 8 semanas ó menos 2 meses, a menos que existan contraindicaciones absolutas.

Se discontinuará Pirazinamida después de 2 meses. Sin embargo, se debe continuar con Pirazinamida sí:

- (1) el resultado a la susceptibilidad a drogas para el niño o la fuente de contacto es resistente a Isoniacida o Rifampicina o
- (2) los resultados de susceptibilidad a drogas no están disponibles.

En niños cuyos resultados de susceptibilidad no están disponibles, se discontinuará Pirazinamida después de 2 meses si no se sospecha resistencia a Isoniacida y Rifampicina.

Término de tratamiento:

Si el bacilo es totalmente susceptible, se dará tratamiento durante 26 semanas, o por 4 meses luego de la conversión del cultivo de esputo.

Si los resultados de susceptibilidad de drogas no están disponibles, se dará tratamiento con Isoniacida, Rifampicina, y Pirazinamida durante 26 semanas, ó por lo menos 4 meses luego de la conversión del cultivo de esputo. Si los cultivos de esputo son negativos pero el niño ha sido diagnosticado con

TB pulmonar clínicamente, se debe tratar con Isoniacida, Rifampicina, y Pirazinamida durante 26 semanas.

Si los cultivos luego de 4 meses de tratamiento no han convertido, se debe evaluar para el cumplimiento de terapia, absorción de medicamentos, y resistencia a droga.

En infantes y niños menores de 4 años, el tratamiento debe iniciarse tan pronto se sospeche, debido al alto riesgo de enfermedad diseminada.

E. REGIMEN PARA PACIENTES CON FALLO RENAL CRONICO

En la mayoría de los pacientes con fallo renal crónico, se le deben ajustar las dosis para el tratamiento de TB. La mayoría de los expertos recomiendan aumentar el intervalo entre dosis convencionales como el método más seguro para lograr los niveles en sangre dentro de límites normales. Los medicamentos anti-TB son eliminados por el riñón y por consiguiente requieren un ajuste de dosis.

Ver Anejo 10.

AMINOGLICOSIDOS Y CAPREOMICINA

Estos medicamentos pueden usarse en dosis convencional ó 750-mg, pero sólo dos o tres veces a la semana. La dosis debe administrarse 6 a 8 horas antes de la diálisis en pacientes que están recibiendo hemodiálisis de mantenimiento.

PIRAZINAMIDA

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se utiliza Pirazinamida en la dosis diaria usual. Sin embargo, en pacientes con fallo renal severo se utiliza una dosis dos o tres veces por semana a razón de 40 mg/kg. El medicamento

debe darse 24 horas antes de la diálisis. ACIDO PARA-AMINOSALICILICO Formulaciones tradicionales de Acido-Para-Aminosalicílico (PAS-PASER) pueden empeorar la función renal y puede proporcionar una carga de sodio excesiva; este debe evitarse.

ETAMBUTOL Y CICLOSERINA
Estos medicamentos son excretados principalmente por el riñón, y pueden ocurrir niveles tóxicos en sangre en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se evitarán ambos medicamentos si es posible. Si el Etambutol es esencial al régimen en pacientes con TB multirresistente, una dosis de 15 mg/kg convencional puede darse cada 2 ó 3 días, pero las pruebas de agudeza visual y visión de color serán realizadas y los niveles en sangres serán supervisados. Se darán las dosis 4 a 6 horas antes de la diálisis.

QUINOLONAS
Ciprofloxacina es el que menos excreción renal tiene comparado con Sparfloxacina, Levofloxacina, u Ofloxacina. En casos de fallo renal crónico, una reducción de la dosis a 500 mg. diaria, se recomienda en los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Isoniacida, Rifampicina, y Etionamida se pueden utilizar en sus dosis usuales en pacientes con fallo renal crónico.

F. TERAPIA OBSERVADA DIRECTA

El estándar de cuidado con relación al tratamiento de tuberculosis es la terapia observada directa (TOD). Esta terapia asegura que el paciente ingiera todos los medicamentos correctamente y que complete la terapia recomendada en el tiempo esperado. En la TOD el

profesional de la salud u otra persona responsable observa al paciente ingerir todos los medicamentos de tuberculosis prescritos.

Las visitas de TOD se dan de acuerdo al régimen de medicamentos. Los regímenes pueden ser diarios, dos veces a la semana o tres veces a la semana; no es aceptable dar TOD una vez a la semana, solo si se utiliza Rifapentina es aceptable. Tampoco es aceptable dar TOD dos o tres veces a la semana cuando el régimen es diario. La TOD diaria se dará todos los días de lunes a viernes por el profesional de la salud y se debe asignar alguien responsable que supervise el paciente de sábado a domingo. Cuando la terapia intermitente es indicada dos veces en semana; lunes y jueves son preferibles que martes y viernes. Esto por la simple razón que el paciente puede ser encontrado al día siguiente.

La mayoría de los pacientes cumplen con su tratamiento cuando se orientan, se les provee incentivos, ayuda con servicios sociales o se proveen visitas al hogar o lugar de trabajo. Si el paciente cumple con menos del 80% de su TOD este debe ser informado al nivel central de la Sección para el Control de la Tuberculosis inmediatamente.

1. PROCEDIMIENTO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE TOD

- El médico ordenará por escrito la TOD a todo paciente de TB categoría III y V. TOD es obligatorio si el tratamiento es intermitente o el paciente es multirresistente a drogas (RMD). Es responsabilidad del médico documentar claramente en el expediente del paciente las razones por las cuales un paciente de

categoría III y V no ha sido iniciado en terapia observada directa. La orden médica formará parte del expediente.

- TOD debe darse en la clínica lo más frecuente posible y la TOD al hogar debe reservarse para aquellos pacientes que no pueden asistir a la clínica por razones médicas o sociales. Si un paciente no cumple con su TOD en la clínica tres veces, el TOD debe iniciarse en el hogar.
- Un contrato debe ser firmado por el paciente, un representante de la clínica (enfermera, técnico de epidemiología, manejador de caso) y el médico que ordena el TOD. Este contrato formará parte del expediente del paciente.
- Pacientes de médicos privados también deben recibir TOD. Bajo esta circunstancia, el médico consultor del PCTB debe evaluar el régimen para asegurar un régimen adecuado.
- La TOD debe ser documentada y firmada por el profesional de la salud e iniciado por el paciente diariamente en la hoja de informe mensual de la TOD. Este informe formará parte del expediente del paciente y será revisado por el médico mensualmente. La copia de dicho informe será enviada mensualmente a la oficina central del Programa Control de Tuberculosis, dentro de cinco días laborables.
- Solo enfermeras, técnicos de epidemiología, manejadores de casos y otras personas responsables que no sean familiares del paciente pueden proveer la terapia observada directa. Si proviene de una agencia externa (por ejemplo; escuela, institución correccional, centro de rehabilitación, centro de cuidado

prolongado, sala de emergencia, agencia de cuidado al hogar, etc.), esta información debe ser documentada en este mismo informe o cualquier otro reporte que incluya la misma información.

- Los contactos que residan en el mismo hogar de un caso índice y reciban tratamiento por infección latente, recibirán Terapia Preventiva Observada Directa (TPOD) a la vez que el caso índice.
- La proporción matemática de cumplimiento para cada paciente será calculada mensualmente. Se dividen todos los días que la terapia fue directamente observada por todos los días recetados y el total multiplicado por 100.
Ejemplo: 18 días observados, dividido por 20 días recetados y multiplicados por 100 cual es igual a 90% de proporción de cumplimiento. El periodo de hospitalización no se considera como TOD para efectos de cálculo del cumplimiento de tratamiento.

2. PRIORIDADES PARA TOD

En ciertas circunstancias, casos sospechosos y confirmados deben ser considerados con más prioridad para recibir TOD. Los casos con más prioridad son los RMD, pacientes VIH positivo, reactivación y pacientes con historial de incumplimiento en ocasiones anteriores. Los demás caen dentro de los siguientes criterios en orden de prioridad.

1. Pacientes con TB pulmonar o laríngea con baciloscopías positivas y cultivos M. tb
2. Pacientes con TB pulmonar o laríngea con baciloscopías negativas y cultivos M. tb
3. Pacientes con TB pulmonar o

laríngea con cultivos negativos.
4. Pacientes con TB extrapulmonar.

G. REGIMEN INTERMITENTE

Para pacientes con TB susceptible a drogas, la terapia intermitente puede ser utilizada (tratamiento dos ó tres veces por semana), hay documentación en la cual es tan efectiva como el régimen diario. La terapia intermitente es más fácil de supervisar que las terapias diarias y ayuda a mantener la adherencia al tratamiento. Los tres métodos de tratamiento intermitente se describen en la Tabla 4.

- Terapia intermitente debe ser utilizada solamente bajo TOD, a menos que el Programa Control de Tuberculosis apruebe otro tipo de protocolo.
- Pacientes con TB resistente a Isoniacida, o resistente a Isoniacida y cualquiera de los medicamentos de segunda línea, incluyendo Estreptomina, pueden ser tratados con el Método 3 en la tabla 4. Sin embargo, si sólo es resistencia a Isoniacida después que se comenzó con el Método 3, se discontinuará la Isoniacida del régimen.
- Pacientes con resistencia
- Rifampicina sólo o a ambos, Isoniacida y Rifampicina no serán tratados bajo un régimen intermitente.
- Si la adherencia al tratamiento en TOD bajara a menos de un 80%,

TOD será considerado.

H. Evaluación y Tratamiento de Tuberculosis Extrapulmonar

Existen diferentes tipos de presentaciones de TB extrapulmonar tales como: meninges, pleura, diseminada o miliar, linfática, hueso, renal, pericardio, gastrointestinal o peritoneo y otras. El diagnóstico de los diferentes tipos de TB extrapulmonar va a radicar en pruebas dependiendo del área de presentación (por ejemplo, meninges se examina el líquido espinal, hueso por biopsia y cultivo.) Los principios básicos de tratamiento para TB pulmonar se aplican a las formas de TB extrapulmonar; con regla general, donde los regímenes adecuados para tratar TB pulmonar en adultos y niños son también eficaces para tratar TB extrapulmonar, porque en la mayoría de los casos la carga de la micobacteria es considerablemente menor. Sin embargo, para algunos tipos de la enfermedad extrapulmonar, como sistema nervioso central o huesos, el tratamiento puede ser más largo. Ver tabla 4.

I. EL USO DE PIRIDOXINA (Vitamina B6) EN EL TRATAMIENTO DE TB

Se acostumbra utilizarse a menudo la Piridoxina en conjunto con ciertas medicinas de TB para prevenir efectos secundarios en el sistema nervioso central y periférico que pudieran ser

Tabla 4.		Tratamiento Intermitente									
Meses en tratamiento											
Método	1	2	3	4	5	6	7	8	9 (hasta completar el tratamiento)		
1*	Diario							Intermitente (2 ó 3x semana) en TOD			
2	Diario		Intermitente (2 ó 3x semana) en TOD								
3 **	Intermitente (2 ó 3x semanal) en TOD INH, RIF, PZA, EMB										
*Este método es el preferido si la persona tiene factores de riesgo para resistencia a múltiples drogas o enfermedad extensa.											
**Para el método 3, se continuará en las cuatro drogas hasta que complete el tratamiento.											

ocasionados por algunos medicamentos anti-TB. La dosis de B6 es de 25 a 50 mg. diarios.

J. TRATAMIENTO INCOMPLETO

Tratamiento incompleto se define como la pérdida de por lo menos una tercera parte del régimen de tratamiento anti-TB, en otras palabras, un lapso en el tratamiento que dure 2 meses o más consecutivos o interrupciones intermitentes por un total de 2 ó más meses.

1. PRINCIPIOS GENERALES

Cuando un paciente interrumpe o no completa tratamiento, el médico decidirá la duración apropiada de un nuevo régimen. Esta decisión será basada en una estimación de la carga de bacilos de tuberculosis viable que permanecen en los pulmones cuando el tratamiento se reinicia.

Ciertos factores hacen pensar que existe una carga de micobacteria grande:

- a. Período corto de tratamiento antes de la interrupción: El tratamiento continuo al principio es lo más crucial del régimen (es decir, durante los primeros 3 meses) debido a la necesidad de disminuir la carga de bacteria. Hacia el final del tratamiento de TB, hay menos organismos para matar. Por consiguiente, pacientes que tienen un lapso en tratamiento, temprano en el curso del régimen, probablemente tienen un residual de micobacteria grande y pueden requerir un régimen completo de tratamiento anti-TB.
- b. Lapso prolongado en el tratamiento: Mientras más largo el lapso en tratamiento, lo más probable que el paciente tenga una carga grande de

micobacteria.

- c. El período prolongado de tratamiento requerido en régimen inicial antes de la conversión de los cultivos: Pacientes que requieren de tratamiento prolongado antes de la conversión del cultivo o quien no tenía conversión del cultivo, lo más probable es que tiene muchos organismos y puede requerir una renovación completa del régimen.

En contraste, pacientes cuyos cultivos convirtieron rápidamente antes del lapso en tratamiento y aquellos cuyos cultivos todavía son negativos cuando el tratamiento se reinicia no requieren una renovación completa del régimen. En cambio, el nuevo régimen debe durar el tiempo que necesita para completar la duración del régimen prescrita originalmente. Por ejemplo, considere un paciente que originalmente se prescribió 6 meses de tratamiento. Si este paciente había recibido 3 meses de tratamiento ininterrumpido y los cultivos son negativos antes y después del lapso de tiempo en el tratamiento, el nuevo régimen debe durar 3 meses, para completar un total de 6 meses de tratamiento.

- d. Enfermedad extensa inicialmente, sobre todo cavitaria: Los pacientes con enfermedad extensa lo más probable es que tienen una carga de micobacteria grande y requieren una renovación completa del régimen.

2. PROTOCOLO PARA REINICIAR TRATAMIENTO

En pacientes con una o más de las siguientes condiciones, se renovará completamente el tratamiento (es decir, las dosis anteriores deben descartarse):

- a. Un lapso > de 14 días en tratamiento

- dentro de los primeros 3 meses del régimen original.
- b. Tratamiento transcurrió hace 6 meses o más.
 - c. La enfermedad es extensa, sobre todo cavitaria.
 - d. Inmunosupresión, especialmente debido a infección por VIH
 - e. Tratamiento prolongado antes de convertir los cultivos negativos o ninguna conversión.

La duración del nuevo régimen debe corresponder al período del régimen original (ej., un período de 9 meses en un paciente que se prescribió 9 meses como el régimen original); régimen prolongado no es necesario.

En los pacientes con ninguna de las condiciones listadas entre la (a) a la (e), el régimen debe durar hasta completar la duración del régimen prescrita originalmente. Por ejemplo, si el tratamiento transcurriera durante 2 meses y se interrumpiera por 3 meses de un tratamiento pautado para 6 meses, el paciente debe recibir tratamiento durante unos 3 meses adicionales para completar un total de 6 meses de tratamiento.

Cuando el tratamiento es reinstituído, deben tomarse muestras de esputo para baciloscopía y cultivo. Además, deben repetirse susceptibilidad a drogas, aún cuando el tratamiento original era susceptible a todas las drogas.

TOD debe instituirse si el paciente no lo está recibiendo actualmente. Debe hacerse todo el esfuerzo para asegurar que el paciente complete un curso continuo de tratamiento de anti-TB.

K. FRACASO EN EL TRATAMIENTO

El fracaso del tratamiento se define como un cultivo positivo para *M.*

tuberculosis luego de 4 meses de tratamiento con anti-TB apropiado en un paciente en el cual las muestras fueron susceptibles. El fracaso del tratamiento debe sospecharse en pacientes cuyos cultivos están pendientes y quién tiene deterioro en su clínica y/o en la radiografía de pecho debido a TB.

Si el esputo o los cultivos persisten positivos luego de 4 meses de tratamiento apropiado, deben enviarse tres nuevas muestras de esputo consecutivas para baciloscopía, cultivo y comprobación de susceptibilidad.

Para los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, deben hacerse esfuerzos renovados para obtener los especímenes apropiados para la baciloscopía, cultivo, y comprobación de susceptibilidad.

Pueden mantenerse pacientes que son clínicamente estables en el régimen del anti-TB actual, hasta que los resultados de la susceptibilidad estén disponibles para re-evaluar su tratamiento.

Pacientes que clínicamente están deteriorándose, por lo menos dos nuevas drogas anti-TB deben añadirse al régimen de tratamiento. Cuando los resultados de susceptibilidad están disponibles, el régimen debe modificarse de acuerdo con los resultados.

TOD debe instituirse si el paciente no lo está recibiendo actualmente.

L. RELAPSO (Fallo)

Juicio clínico basado en la experiencia es crítico en casos re-tratados y pruebas de susceptibilidad son requeridas para todas las drogas potencialmente útiles.

Generalidades de recomenzar el tratamiento:

1. Un relapso luego de una pronta conversión negativa indica que las drogas se descontinuaron muy rápido. Cuando las drogas se han administrado de forma confiable pero se paran prematuramente, la infección usualmente permanece susceptible y responderá de nuevo al tratamiento inicial.
2. Si el relapso ocurre con organismos resistente a INH, cuando el tratamiento inicial era INH+EMB o INH, EMB y STM; tratamiento con RIF más otras dos drogas a que el bacilo es sensitivo por 24 meses es altamente efectivo. Un régimen de 9 meses que use RIF, STM, PZA y EMB por 2 meses seguido de RIF, EMB por 7 meses es bueno es infecciones resistentes a INH, pero sensitivos a RIF y EMB.
3. Si el cumplimiento ha sido irregular, probablemente hay organismos resistentes.
4. Cuando se sospecha resistencia, una combinación de 2 ó 3 drogas incluyendo por lo menos una nueva y fuerte (INH-RIF-STM-EMB a 25mg/kg, Levofloxacin o PZA) y una droga nueva (Ethionamida-PASER o Cicloserina) puede añadirse a las drogas previamente dadas, pendiente de los estudios de sensibilidad.
5. Capromicina o Amikin pueden reemplazar STM; Kanamicina en más tóxica y se deja como última alternativa.
6. En infecciones de resistencia múltiple (INH-RIF-STM-EMB-Levofloxacin y PZA) 3 ó 4 drogas debiles (Ethionamida- Ciclocerina-PASER y Cipromicina) pueden usarse junto a INH en dosis altas (15mg/kg), porque INH puede retener algún efecto supreso aun cuando se demuestre resistencia in-vitro. El relapso (fallo) al tratamiento de TB ocurre por resistencia a drogas o a un régimen inapropiado pero más importante aún es por la no adherencia al

régimen que es ocultada cuidadosamente por el paciente, según la salud regresa y la motivación declina. Resistencia a los agentes anti-tuberculosos puede ser de primaria, antes de iniciar el tratamiento, o secundaria, cuando emerge la resistencia en contexto de una terapia inadecuadamente prescrita o administrada.

M. CIRUGIA PARA TB PULMONAR

La cirugía no es una opción de primera línea de tratamiento de TB porque en la mayoría de los casos, TB pulmonar es curable con las drogas modernas. La cirugía es, sin embargo, uno de las últimas alternativas disponible para las personas con TB multirresistente en quien la quimioterapia ha fallado o no ha sido posible debido a una falta de medicamentos o su eficacia.

1. INDICACIONES PARA LA CIRUGIA

- a. Luego de haber tratado medicamentos de primera y segunda línea sin éxito en convertir los cultivos de *M. tuberculosis* a negativos en un período de 4-6 meses.
- b. La enfermedad se encuentre localizada para permitir lobectomía o pulmonectomía.
- c. El tejido pulmonar restante está relativamente libre de la enfermedad.
- d. El paciente tiene un riesgo quirúrgico aceptable, con reserva pulmonar suficiente para tolerar la resección.

Otras circunstancias clínicas, como obstrucción bronquial, hemoptisis severa, o fistula broncopleurales (BPF) son otras posibles indicaciones para la cirugía.

V. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

- A. SIDA y Tuberculosis Extrapulmonar.
- B. Tuberculosis Diseminada (Miliar)
- C. Tuberculosis Hepática Primaria..
- D. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.
- E. Pleuresía Tuberculosa.
- F. Pericarditis Tuberculosa.
- G. Tuberculosis del Sistema Esqueletal.
- H. Tuberculosis Osteoarticular Periférica.
- I. Tuberculosis Renal-Genitourinaria.
- J. Tuberculosis Gastrointestinal.
- K. Tuberculosis Pancreática.
- L. Tuberculosis Gastrointestinal en SIDA.
- M. Peritonitis Tuberculosa.
- N. Linfadenitis tuberculosa – (Scrofula) Nódulos Periféricos.
- O. Linfadenopatía Tuberculosa del Mediastino.
- P. Mediastinitis Fibrosa.
- Q. Linfadenitis Tuberculosa Mesentérica.
- R. Tuberculosis Cutánea.
- S. Laringitis Tuberculosa.
- T. Otitis Tuberculosa.
- U. Condiciones Misceláneas.

V. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

La tuberculosis extrapulmonar presenta un mayor problema diagnóstico que la tuberculosis pulmonar. En parte esto se debe a que es poco común y menos familiar a la mayoría de los clínicos. En adición tuberculosis extrapulmonar envuelve sitios relativamente inaccesibles y por la naturaleza de los sitios envueltos, pocos bacilos pueden causar daño mayor. La combinación de pocos viveros de bacilos en sitios inaccesibles hace más difícil la confirmación bacteriológica y se requieren procedimientos quirúrgicos para establecer el diagnóstico. El uso de corticosteroides en pacientes con tuberculosis extrapulmonar susceptible a drogas está evidenciado en el anejo 9.

La tuberculosis extrapulmonar se puede dividir en tres (3) grupos basados en la patogénesis:

Grupo 1: Comprende focos de la superficie de la mucosa debido a una diseminación de secreciones pulmonares vía tracto respiratorio o gastrointestinal. Este tipo de lesión fue en una época una complicación inevitable de enfermedad pulmonar cavitaria extensa pero hoy día son raras.

Grupo 2: Comprende focos establecidos por diseminación contigua, como un foco sub-pleural al espacio pleural.

Grupo 3: Comprende los focos establecidos por diseminación linfohematógena, al inicio de la infección primaria o (menos común) de un foco establecido extrapulmonar o crónico pulmonar.

A. SIDA Y TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

El fracaso del sistema inmune para contener la tuberculosis en pacientes con infección por VIH, persiste la diseminación hematógena con involucramiento subsiguiente de uno o varios sitios no pulmonares, se han descrito formas que progresan rápidamente con infiltrados pulmonares difusos, fallo respiratorio agudo y coagulación intravascular diseminada (DIC) se han observado.

La pleuritis tuberculosa, cuando ocurre, es a menudo bilateral y parte de un proceso diseminado. Linfadenopatía visceral del mediastino y abdominal, es frecuente y una tomografía computarizada con contraste mostrando nódulos con atenuación central sugiere el diagnóstico, absceso del hígado, páncreas, próstata, pecho, pared abdominal y otros tejidos blandos se han descrito.

Comentarios generales sobre el tratamiento de Tuberculosis Extrapulmonar

Los focos extrapulmonares responden más rápido al tratamiento que la tuberculosis pulmonar cavitaria. Terapia con cuatro (4) drogas (INH, RIF, EMB y PZA) en fase inicial por 8 semanas y dos drogas en fase de continuidad por 18 semanas (6 meses), se recomienda en la mayoría de los casos causados por un organismo sensitivo; siendo la excepción niños tuberculosis miliar, involucramiento de huesos y articulaciones o meningitis por tuberculosis. En estos casos se recomienda doce (12) meses de tratamiento. Los corticosteroides son permitidos en los pacientes con meningitis y pericarditis tuberculosa y tuberculosis ósea. Ver Anejo 9.

Enfermedad extrapulmonar en sitios que representan riesgo especial al paciente, tales como el sistema nervioso central, columna vertebral, y el pericardio deben ser tratados con quimioterapia máxima. Otros focos de tuberculosis extrapulmonar sensitivos a las drogas, responden bien a INH + RIF por nueve (9) meses o INH + EMB por dieciocho (18) meses.

B. Tuberculosis Diseminada (Miliar)

Se puede dividir en tres (3) grupos:

Grupo 1: Tuberculosis Miliar Aguda asociado a una reacción histológica rápida y típica.

Grupo 2: Tuberculosis Miliar Crítica, enfermedad más prolongada con hallazgos físicos mínimos y una respuesta histológica atenuada.

Grupo 3: Tuberculosis Miliar no reactiva caracterizada por gran cantidad de número de organismos, poca respuesta organizada del tejido y a menudo un cuadro clínico séptico o tifoidal.

1. Tuberculosis Miliar Aguda

Se puede dar en niños que presentan fiebre alta intermitente, sudoración nocturna y ocasionalmente escalofríos. En dos terceras parte de los casos pueden ocurrir, infusión pleural, peritonitis o meningitis. En adultos jóvenes es usualmente más crónico y menos severo. Sin embargo hoy día se ve más frecuentemente en envejecientes, a menudo con enfermedades subyacentes o condiciones que pueden confundir el diagnóstico. Se puede ver en pacientes alcohólicos, cirróticos, neoplasmas, embarazos, enfermedades reumatológicas y en personas tratadas con agentes inmunosupresores.

Usualmente el paciente no presenta historial previo de tuberculosis. Síntomas de fiebre, anorexia, debilidad y pérdida de peso son no específicos. Dolor de cabeza presente puede indicar meningitis; dolor abdominal peritonitis, dolor pleurítico pleuritis. El examen físico también es no específico pero se deben buscar; erupciones cutáneas, tractos sinusales, masa escrotal y linfadenopatía, para un diagnóstico rápido, biopsia. Un infiltrado miliar en CXR es el hallazgo que más ayuda. Desafortunadamente muchos pacientes, particularmente, envejecientes sucumbe a la tuberculosis miliar antes de que en CXR se torne anormal, CBC es normal y anemia es la regla. Hiponatremia con características de laboratorio de secreción inadecuada de ADH es frecuente, particularmente en meningitis. Enfermedad de Addison debe ser considerada como la causa de hiponatremia, especialmente si se anticipa tratamiento con esteroide. Evaluaciones de la fosfatasa alcalina y transaminasas son comunes, hipoxemia, hipocapnia y disfunción de capacidad pulmonar pueden ser demostradas. Cultivo de esputo, contenido gástrico, orina, y CSF son positivos en la mayoría de los casos, pero la baciloscopia de esputo y secreciones pulmonares solo son positivas en menos de un tercio de los casos. Diagnóstico inmediato resulta a menudo de exámenes de tejidos (nódulos linfáticos, masa escrotal, biopsia de hígado, y médula ósea). Biopsia transbronquial es la mejor forma de obtener tejido y debe ser hecha prontamente cuando el diagnóstico se sospecha. El hallazgo de granulomas caseantes o AFB es diagnóstico, pero aun granulomas no caseantes debe estimular al rápido tratamiento. Un diagnóstico rápido es

mandatorio sin embargo, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente en base a una sospecha clínica fuerte y a que la mortalidad se debe a menudo al retraso en el tratamiento. Tratamiento con INH, RIF, EMB y PZA se recomienda en especial si hay meningitis presente. La respuesta puede ser rápida o tomar varias semanas. Casos fulminantes se asocian a hipoxemia refractoria (ARDS) y DIC. En estos casos 60-80 mg de prednisona diarios está indicado. Algunos recomiendan esteroides en pacientes debilitados que tienen pobre respuesta inicial. Tuberculosis miliar crítica y tardía generalizada (Hematógeno crónica). Tuberculosis crónica en órganos se asocia con sembrado intermitente no progresivo del torrente sanguíneo. En algunos pacientes según avanza la edad u otros factores, comprometen la inmunidad, si esto se torna continuo, produce Tuberculosis hematógena progresiva mucho después de la infección primaria. El termino Tuberculosis miliar crítica describe paciente envejeciente con Tuberculosis miliar en donde el diagnóstico es oscuro debido a que la CXR es normal, el PPD es negativo y a menudo se confunde con una enfermedad subyacente a los que se le atribuye los síntomas, también el termino se le aplica a Tuberculosis miliar; el diagnóstico por autopsia.

Los focos para Tuberculosis generalizada están a menudo clínicamente silenciosos, por ejemplo, renal, genitourinario, óseo, o nódulos linfáticos vasculares. Más de un foco sembrado están usualmente presente, sugiriendo un cambio en el sistema inmune que favorece reactivación simultánea. El cuadro usual es el de fiebre de origen desconocido, a menudo con una placa de pecho negativa y un PPD negativo. Fiebre puede estar

ausente. TB generalizada tardía puede estar asociada a anormalidades hematológicas mayores.

2. Tuberculosis Miliar Crítica.

El cuadro clínico, de esta forma rara de TB hematógena diseminada puede ser el de sepsia a con esplenomegalia y a menudo usa un inconspicuo moteado difuso en CXR. Anomalías hematológicas mayores son comunes.

3. Tuberculosis Miliar no reactiva.

Algunos pacientes con TB generalizada tardía y la mayoría de los que presentan TB no reactiva tienen anomalías hematológicas serias, incluyendo leukopenia, trombocitopenia, anemia, reacción leukemoide, myelofibrosis y policitemia. Reacciones leukemoides pueden sugerir leucemia aguda aunque la mayoría de los pacientes en los que TB hematógena coexiste con un cuadro clínico de leucemia tienen ambas enfermedades. TB diseminada debe considerarse cuando pancitopenia se asocie a fiebre y pérdida de peso o como causa de otros desordenes hematológicos oscuros.

C. TUBERCULOSIS HEPATICA PRIMARIA

En raras ocasiones, TB miliar puede imitar colangitis con fiebre, LFT'S anormales que surgieran enfermedad obstructiva y poca evidencia de enfermedad hepatocelular. El diagnóstico se hace por biopsia.

D. TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

1. Meningitis Tuberculosa: Causada usualmente por la ruptura de un

tuberculoma en el espacio subaracnóideo. Meningitis complicada a enfermedad miliar se desarrolla varias semanas luego del inicio de la enfermedad. En la niñez, meningitis es un evento temprano y tres cuarta parte de los pacientes, tienen concurrentemente complejo primario activo, efusión pleural o TB miliar.

Hallazgos clínicos:

Comienza con un pródromo de malestar, dolor de cabeza intermitente, fiebre baja, seguido de dos a tres semanas de dolor de cabeza prolongado, vómito, confusión, meningitis y signos neurológicos focales. El espectro es amplio, desde dolor de cabeza crónico, cambios mentales leves hasta una meningitis súbita severa que progresa a coma. Fiebre puede estar ausente, y el CBC normal, anemia, hiponatremia por secreción inadecuada de ADH es común. Evidencia de TB extra meníngea salen en tres cuarta parte de casos con sombras miliares en la radiografía. En muchos casos sin embargo, no hay pistas clínicas o historias que sugieran TB.

Diagnóstico:

CSF: Contaje de Células: 0-1500/mm
Proteína- Elevación Moderada
Glucosa- <45 mg / dl (83% casos)
Diferencial-Predominio de Linfocitos

Prognosis:

Mortalidad - < 5 y / o - 20%
>50 y / o - 60%

Enfermedad por más de dos meses -80%

Estudios clínicos:

Etapa 1= racional, sin signos neurológicos focales (con tratamiento recobran)

Etapa 2= Confusión o déficit neurológicos

Etapa 3= Estupor o paraplejia densa o

hemiplegia, 50% mueren o recuperan con defectos neurológicos severo

2. VIH: No altera laboratorios ni manifestaciones clínicas o el pronóstico. Lesiones de masa en el CNS son más comunes.

Tratamiento:

1-INH+PZA+RIF

En niños 10mg kg de INH o más hasta que se establezca mejoría.

2-En etapas 2 y 3: Prednisona 60-80 mg/ diarios reducidos gradualmente en 1-2 semanas y descontinuadas en 4 - 6 semanas (guiado por los síntomas)

Tuberculomas: Lesiones en CNS múltiples o sencillas se pueden manifestar como convulsiones. Cuando el diagnóstico es seguro, quimioterapia antes de recurrir a la cirugía. Esteroides reducen edema y síntomas Meningitis Tuberculosa del cordón espinal. En casos avanzados el cordón puede estar completamente encajonado en un exudado gelatinoso.

3. Tuberculosis Intramédular o Masa granulomatosa extradural :

Puede causar síntomas sin involucramiento meníngeo. Compresión de la raíz del nervio o cordón causa dolor, debilidad rectal o de la vejiga, parestesias en la distribución de la raíz nerviosa o parálisis. Bloqueo subaracnoideo puede causar concentraciones de proteínas extremadamente altos en el CSF con o sin células.

E. Pleuresía Tuberculosis:

Pleuresía post-primaria temprana con efusión. Ocurre temprano en la vida y sigue la infección primaria dentro de las próximas semanas o meses. Un componente sub-pleural de la infección rompe el espacio pleural, con

inflamación y siembra de focos en la pleura visceral y parietal. Pronóstico inmediato es excelente con resolución de efusión en 90 %. Pero en el 65 % puede haber relapso con TB orgánica crónica en los primeros cinco años, haciendo el pronóstico a largo plazo, pobre. Pleuresía con efusión también puede complicar la TB pulmonar crónica o miliar.

Presentación Clínica:

1- Se puede confundir con una pulmonía bacteriana aguda

2- Síntomas

- a. Tos
- b. Dolor Pleural
- c. Fiebre
- d. Efusión unilateral (Excepto en miliar)

3-Diagnóstico

- Fluido Pleural- WBC 500-2,500 (90% Linfocitos)
- Células mesoteliales ausentes, no hay eosinófilos, 10 % serosanguinolentas
- T. P. >2.5 gm/dl
- Glucosa- baja (raro < 20mg/dl)
- PH- \leq 7.3
- AFB de líquido pleural - neg.
- Cultivo + en 25-30 %
- Biopsia de Aguja - granuloma 75%

TRATAMIENTO:

1- Resuelve espontáneamente en 2-4 meses

2- Anti-TB solo para prevenir enfermedad activa en otras partes del cuerpo. Se trata igual que TB pulmonar.

F. Pericarditis Tuberculosa:

Ocurre mayormente por extensión de un foco continuo en mediastino, nódulos miliares, pulmón, columna vertebral, esternón. Puede desarrollarse durante el curso de una terapia que de otra manera es efectiva; probablemente porque la

respuesta a terapia de nódulos linfáticos caseantes no es siempre predecible.

Clínica y Diagnóstico

1. Inicio- abrupto parece pericarditis ideopática aguda.
2. Insidiosa - parece CHF
3. Síntomas de Infección o compromiso cardiovascular puede estar presente. Algunos se pueden presentar con pericarditis constrictiva crónica y confundirse por cirrosis con ascitis.
4. 39 % tienen efusión pleural
5. ECHO - efusión con loculaciones múltiples sugiriendo TB.
6. Pericarditis con efusión se diagnostica fácil con hallazgos físicos y radiológicos. Establecer diagnóstico de TB es difícil.
7. PPD - Negativo
8. TB extrapericárdica - Negativa

Diagnóstico de Laboratorio.

Pericardiocentesis: En laboratorio de cateterización cardiaca(idealmente), algunos no la recomiendan por que 90% de pericarditis son idiopáticas y resuelven en 2-3 semanas, si no mejoran se le hace ventana subxifoide.

Fluido : AFB- Neg. Cultivo AFB + 50%

Tratamiento:

Igual que TB pulmonar si persiste compromiso hemodinámico por 6 - 8 semanas: Pericardiectomía 2/3 partes de los pacientes mejoran sin cirugía.

G. Tuberculosis del Sistema Esquelético

Enfermedad de Pott (Spondilitis tuberculosa), una tercera parte resulta por el paso de un foco hematógeno, enfermedad contigua o diseminación linfática del espacio pleural. El foco mas temprano es el ángulo anterior o superior del cuerpo vertebral. Esto

usualmente disemina al disco intervertebral y vertebral adyacente, produciendo el cuadro radiológico típico de cuña anterior de dos vertebra adyacentes con destrucción de los discos intervenidos y el hallazgo físico de una prominencia o joroba doloroso a la palpación. La espina torácica inferior es la más frecuentemente envuelta, la lumbar luego y por último la cervical y la sacral.

Síntomas:

Evidencia de otro foco, ausente síntomas sistémicos, solo puede presentar dolor de espalda, Rayos X inicial negativo.

Laboratorio :

Baciloscopías pocas; cultivo de pus o tejido positivo en 50%

Histología- granulomas caseados o no en 75% casos.

Demora en el diagnóstico puede ser catastrófico especialmente en Tuberculosis vertebral donde la compresión de la columna vertebral puede causar secuelas neurológicas irreversible y severa incluyendo paraplejia. El proceso temprano solo muestra anomalías en el tejido blando progresando hasta estrechez de la articulación de la vertebra.

Diagnóstico:

MRI y CT más sensitivo que Rayos X. Diagnóstico necesario cuando CXR, baciloscopías y cultivos son negativos.

Tratamiento:

Igual que tratamiento de TB pulmonar. En infantes y niños se trata por 12 meses. Laminectomía no debe hacerse sin demostrar compresión del cordón y terapia sugerida de esteroides para paraplejia debido a aracnoiditis. Si defectos neurológicos están avanzados y

la columna está severamente inestable se requiere cirugía más agresiva.

H. Tuberculosis Osteoarticular Periférica

Hoy día se puede ver en poblaciones envejecientes con síntomas sistémicos, involucramiento de múltiples articulaciones, formación de abscesos periarticulares. Es común involucramiento del hombro, tenosinovitis de la mano, artritis de la muñeca y síndrome del túnel carpal pueden ser causados por tuberculosis. Confusión clínica puede ocurrir cuando Tuberculosis sobre infecta articulaciones previamente envueltas con gota y otras artritis.

Síntomas:

Dolor precediendo inflamación de articulaciones y cambios radiográficos por semanas o meses. Radiografías pueden inicialmente mostrar edema del tejido blando, mas tarde osteopenia, destrucción periarticular del hueso, engrosamiento del periostio y eventual destrucción del cartilago y el hueso. En casos crónicos se pueden desarrollar abscesos fríos y senos drenando.

Diagnóstico:

Biopsia

Tratamiento:

Para casos tempranos quimioprofilaxis prolongada resulta en resolución completa. Cirugía es necesaria solo cuando inestabilidad de la articulación requiere fusión y solo entonces cuando la quimioterapia ha fallado.

Osteomielitis tuberculosas puede afectar cualquier hueso. La Tuberculosis es la causa más común de osteomielitis de las costillas. Fuera de la columna vertebral,

osteomielitis se presenta como absceso frío con edema y dolor o eritema mínimo.

I. Tuberculosis Renal-Genitourinaria

Foco de la corteza renal puede ocurrir en todas las formas de Tuberculosis. Tiende a permanecer estable a no ser que penetre la médula donde factores locales favorecen el aceleramiento de la infección. La mayoría de los pacientes tienen evidencia de enfermedad extra-genitourinaria concomitante. En huéspedes normales el intervalo entre infección y enfermedad renal activa es de años y a veces décadas. Síntomas locales predominan y puede ocurrir destrucción avanzada de tejidos antes de hacerse el diagnóstico. Esto es una enfermedad de la mediana edad.

Síntomas locales predominan y los sistémicos son menos comunes, Con frecuencia se ve disuria, hematuria con frecuencia y dolor en un flanco. Los síntomas pueden ser urinarios. Envolvimiento genital en la mujer es más común sin Tuberculosis renal que en el hombre. Puede causar dolor pélvico irregularidades menstruales e infertilidad. El cuadro clínico puede sugerir PID que no responde a tratamiento. Embarazo en presencia de Tuberculosis pélvica es a menudo ectópico. En el hombre el síntoma más común de Tuberculosis genital es el de una masa en el escroto que puede ser o no levemente dolorosa. La mayoría están asintomáticos y se detectan por un laboratorio anormal de rutina donde la orina es anormal en un 90%. Piuria en una orina ácida con cultivos de rutina negativos debe llevar a una evaluación para Tuberculosis con cultivo para micobacteria aunque la producción es baja. De un 40% a 75% de los pacientes

tendrán un CXR anormal.

J. Tuberculosis Gastrointestinal

Tuberculosis puede envolver cualquier órgano intra-abdominal así como el peritoneo y las manifestaciones clínicas dependen de las áreas envueltas. En el tracto gastrointestinal puede ocurrir desde la boca al ano. Ulceras que no sanen en la orofaringe, la lengua y mellas luego de extracción de dientes, pueden deberse a Tuberculosis. Enfermedad esofágica ocurre frecuentemente por nódulos caseantes adyacentes que lleva a obstrucción o fistula traqueo-esofágica y en casos raros hemoptisis fatal por fistula aorto-esofágica. Envolvimiento del estómago puede ser ulcerativo o hiperplástico y puede causar obstrucción del cardias. Enfermedad duodenal aislada puede producir síntomas de PVD u obstrucción. Envolvimiento del intestino delgado puede llevar a perforación, obstrucción o fistulas enteroentéricas o enterocutáneas, hemorragia masiva y mala absorción, severas lesiones en el intestino delgado son frecuentemente múltiples. El área más típica de Tuberculosis entérica es el área ileocecal, produciendo dolor, anorexia, obstrucción, hemorragia severa y a menudo una masa palpable. Hallazgos clínicos, radiológicos y endoscópicos pueden sugerir cáncer. Un diagnóstico exitoso se puede hacer por colonoscopia. Las manifestaciones clínicas de Tuberculosis anal son raras e incluyen úlceras, crecimiento de verrugas perianales y fistulas. Responden al tratamiento excelentemente. Cirugía debe posponerse si posible hasta que el resultado del tratamiento se evalúe.

K. Tuberculosis Pancreática

Puede manifestarse como absceso o una masa con envolvimiento local de nódulos que se asemejan a un carcinoma. El tracto biliar se obstruye por nódulo tuberculoso y puede producir colangitis ascendente tuberculosa. Tuberculosis es una causa frecuente de hepatitis granulomatosa. Estas son usualmente asintomáticas y puede estar asociada a una fosfatasa alcalina elevada que está fuera de proporción a los niveles de bilirrubina con niveles normales de transaminasa. En casos raros hepatitis granulomatosa tuberculosa causa ictericia sin evidencia de Tuberculosis extra hepática (TB primaria del hígado). Tuberculosis hepática focal describe un absceso sencillo o múltiple.

L. Tuberculosis Gastrointestinal en SIDA

No es común en pacientes con SIDA. Pueden ocurrir abscesos viscerales en hígado, bazo y páncreas. Usualmente hay dolor y fiebre. Diagnóstico por CT; quimioterapia sólo no es efectiva hay que drenar los abscesos guiados por ultrasonograma.

M. Peritonitis Tuberculosa

Causa dolor a menudo acompañado por distensión abdominal, fiebre, pérdida de peso y anorexia. Tuberculosis pulmonar activa es común. Los síntomas pueden estar ocultos porque el proceso frecuentemente coexiste con otros desordenes, en especial cirrosis hepática con ascitis. Efusión pleural es el hallazgo asociado más frecuente.

Líquido peritoneal:
Células 500-200 (predominan linfocitos temprano PMN)

Baciloscopia - rara vez positiva
Cultivo- positivo en 25% de los casos
Actividad de DNA = sensibilidad 86%
especificidad 100%
PCR = da diagnóstico específico.
Si no hay otro foco de Tuberculosis es igual diagnóstico por biopsia del peritoneo (aguja Cope 64% +; peritoneoscopia 86% positivo).

Tratamiento: Igual que Tuberculosis pulmonar.

N. Linfadenitis Tuberculosa – (Scrofula) Nódulos Periféricos

Linfadenitis es la forma más común de Tuberculosis extrapulmonar. En paciente HIV negativos, es usualmente unilateral, y de localización cervical (borde superior del esternocleidomastoideo), donde se presenta como una masa firme, roja y sin dolor. Se ve más frecuente en adultos jóvenes, PPD es casi siempre positivo. Aspiración con aguja demuestra evidencia citológica de granuloma, pero el frotis y el cultivo usualmente son negativos. Biopsias con cultivo es a menudo necesario para el diagnóstico por qué nódulo con histología no específica y puede ser positiva en cultivo para Tuberculosis y material con histología típica puede deberse a otras micobacterias u hongos. Escisión completa de los nódulos envueltos sin dejar drenaje se recomienda para disminuir la posibilidad post operatoria de formación de fistula.

Tratamiento:

Quimioterapia igual que TB pulmonar. Puede ocurrir en un 25% -30% de los casos formación de senos, supuración, agrandamiento de nódulos y aparición de nódulos nuevos; durante y luego de la terapia y no indican falla en el

tratamiento; usualmente desaparecen espontáneamente y cursos cortos de esteroide pueden beneficiar cuando el problema persiste.

En pacientes con SIDA, linfadenitis tuberculosa periférica es casi siempre multifocal asociada a síntomas de fiebre, pérdida de peso, y evidencia de Tuberculosis en pulmones o en otro sitio.

Aspiraciones con aguja son positivas en la tinción de AFB en la mayoría de los casos, también el cultivo es positivo, sin embargo los hallazgos citológicos e histológicos son menos específicos que en pacientes HIV negativo.

O. Linfadenopatía Tuberculosa del Mediastino

Durante infección primaria, es visible usualmente en Rayos X especialmente en niños. Síntomas asociados pueden estar o no presente causando confusión con otras masas del mediastino (histoplasmosis, linfoma y CA). El hallazgo en CT de áreas de densidad baja en CT sugiere Tuberculosis. En pacientes HIV la linfadenopatía tuberculosa del mediastino es frecuente. Usualmente hay múltiples nódulos envueltos coalesciendo en una masa grande del mediastino con centros de baja densidad sin calcificación.

P. Mediastinitis Fibrosa

Tuberculosis causa mediastinitis fibrosa pero menos común que histoplasmosis. Paciente presenta DOE debido a la compresión de las venas y arterias pulmonares o menos comunes el síndrome de vena cava superior. Rara vez encontramos adenopatía hilar o Tuberculosis pulmonar activa. Un “V/O Scan” ayuda a definir la extensión de la compresión vascular pulmonar pero se requiere toracotomía para el diagnóstico.

Mediastinoscopía está contraindicada por síndrome de vena cava superior o sin éxito por la fibrosis.

Q. Linfadenitis tuberculosa mesentérica

Es rara en pacientes HIV negativo sin enfermedad del tracto gastrointestinal o peritonitis. En pacientes con SIDA y Tuberculosis linfadenopática abdominal es común y puede ser masiva. Envolvimiento intra abdominal es más común que retroperitoneal, ocasionalmente se observa obstrucción del tracto biliar, uréteres, tracto-gastrointestinal. Nódulos son concéntricos, de baja densidad y de engrandecimiento periférico. Otras anomalías que se ven en CT son abscesos en hígado, bazo, páncreas, riñón, engrosamiento del íleo y gas extra-luminal indica formación de fístula y ascitis.

R. Tuberculosis Cutánea

Envolvimiento de la piel puede resultar de inoculación exógena, diseminación de un foco adyacente a la piel (como en linfadenitis, osteomielitis, epididimitis) y diseminación hematógena de un foco distante o como parte de la diseminación hematógena generalizada. Esto último se ve en paciente con SIDA y bacteremia tuberculosa. El cuadro clínico de todas las infecciones micobacterianas incluyendo Tuberculosis es bien variable y cualquier lesión de piel, especialmente si es nodular o ulcerosa puede deberse a Tuberculosis, particularmente en pacientes con SIDA.

S. Laringitis Tuberculosa

Antes de la quimioterapia, ocurría en una tercera parte de paciente que moría por Tuberculosis pulmonar. Al presente más de la mitad de los casos de

Tuberculosis laríngea se deben a implantación hematológica. Las lesiones varían desde eritema hasta úlceras y masas que parecen carcinoma, síntomas incluyen sibilancia, hemoptisis, disfagia y odinofagia.

enfermedad de Addison sin calcificación ni agrandamiento adrenal.

T. Otitis Tuberculosa

Es rara, la mitad de los casos no tienen otra evidencia de Tuberculosis presente o pasada. El cuadro clínico es de otorrea indolora con perforaciones timpánicas múltiples, tejido de granulación exuberante, pérdida temprana de audición severa y necrosis del hueso mastoideo. Puede complicarse con parálisis del nervio facial. La respuesta a terapia es excelente y cirugía usualmente no es necesaria.

U. Condiciones Misceláneas

1. Tuberculosis puede envolver la aorta sin aneurisma causada por diseminación de foco contiguo como nódulos, pericarditis, espondilitis, absceso paravertebral o empiema.
2. Tuberculosis puede ocurrir diseminación hematológica, rupturas de la aorta.
3. Tuberculosis produce varios síndromes oculares, incluyendo tubérculos coroidales, uveítis, iritis y episclerítis.
4. Tuberculosis puede también envolver los senos produciendo abscesos, lesiones esclerosantes, semejantes a carcinoma y múltiples nódulos. Lesiones nasales destructivas, parecidas clínica e histológicamente a granulomatosis de Wegener, han sido causada por *Mycobacterium tuberculosis*.
5. Tuberculosis de las glándulas adrenales pueden causar agrandamiento adrenal con o sin calcificación, como lo hace histoplasmosis pero Tuberculosis granulomatosa adrenal puede causar

VI. TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS RESISTENTE

- A. Principios en el Tratamiento de Tuberculosis Resistente a Múltiples Drogas.
- B. Modelos de Tratamiento para Resistencia a Drogas Específicas.
- C. Sparfloxacin para Pacientes en Deterioro aun recibiendo un Régimen Apropriado para Tuberculosis Multirresistente.
- D. Seguimiento y Evaluación después de completar el Tratamiento.
- E. Tuberculosis Extremadamente Resistente

VI. TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS RESISTENTE

Introducción

La falla en el tratamiento de TB ocurre por resistencia a drogas o un régimen inapropiado pero más importante aun es por la no adherencia al régimen, que es ocultada cuidadosamente por el paciente según la salud regresa y la motivación declina. Resistencia a los agentes anti-tuberculosos puede ser primaria antes de iniciar el tratamiento o secundaria cuando emerge resistencia en el contexto de una terapia inadecuadamente prescrita o administrada.

Estudios de quimioterapia de cuatro (4) drogas por seis (6) meses demuestran que resistencia inicial a Isoniacida o Estreptomina no compromete el resultado, siendo los resultados pobres (>50% de ausencia de conversión o relapso) cuando la resistencia inicial a Rifampin estaba presente.

A. Principios en el tratamiento de Tuberculosis Resistente.

Contrario al tratamiento de TB susceptible a medicamentos, no es posible desarrollar protocolos regularizados para el tratamiento de tuberculosis en la que se sospecha que sea resistente. Varios problemas están envueltos, 1. Cualquier recomendación del tratamiento debe tener en cuenta la susceptibilidad a las drogas en el cultivo; 2. No existen datos sobre la eficacia de estos tratamientos; 3. Efectos secundarios de los medicamentos de segunda línea, a menudo son serios e intolerables, puede evitar el uso de estas para el período recomendado de tiempo.

En este protocolo, TB multirresistente (TB-RMD) se refiere al organismo de

tuberculosis resistente a por lo menos Isoniacida y Rifampicina aunque existe la forma de TB-XDR:

1. TB-RMD nunca debe tratarse sin consultar a un especialista. El tratamiento de TB-RMD puede ser tan complejo como la quimioterapia de cáncer y no debe intentarse sin consultar a un especialista con experiencia en tratamiento de TB-RMD.
2. Deben tratarse pacientes con un régimen de por lo menos dos, y preferiblemente tres, medicamentos de anti-TB a las que es probable que el organismo sea susceptible.
3. Nunca un sólo medicamento anti-TB debe agregarse a un régimen que está fallando (es decir, si el paciente no está mejorando clínicamente o si los cultivos todavía persisten positivos luego de 2 meses luego de iniciar la terapia.).
4. El tratamiento para TB resistente a por lo menos Isoniacida y Rifampicina debe darse por lo menos durante 18 meses después de la conversión de los cultivos y hasta 24 meses después de la conversión de los cultivos en algunos pacientes con VIH seropositivos o aquéllos con enfermedad cavitaria.
5. Deben tratarse pacientes con TB-RMD bajo un programa de terapia directamente observada (TOD). Si al paciente no se le administra TOD, la razón que impide el mismo debe documentarse en el expediente.
6. No deben tratarse pacientes con TB-RMD con regímenes de la terapia intermitentes.

7. Si un paciente tiene un cultivo de *M. tuberculosis* positivo después de 2 meses de tratamiento, el cultivo más reciente debe enviarse primero al laboratorio clínico para realizarle susceptibilidad a los medicamentos anti-TB de la segunda línea. Si el individuo tiene 2+, 3+, ó 4+ cruces positivas para el AFB, susceptibilidad directa de la muestra del esputo debe pedirse. No es necesario esperar por el crecimiento del espécimen antes que la susceptibilidad esté disponible. Mientras los resultados de susceptibilidad a drogas están pendientes, por lo menos dos alternativas del tratamiento están disponibles:

a) Si el paciente no está agudamente enfermo o clínicamente deteriorado, debe continuarse con el régimen actual de anti-TB hasta que los nuevos resultados de susceptibilidad a drogas estén disponibles. Este régimen es a menudo llamado un "régimen sostenido."

b) Si el paciente está agudamente enfermo o clínicamente deteriorado, por lo menos deben empezarse dos nuevas drogas, basándose en una evaluación de los medicamentos disponibles restantes a los cuales el organismo obtener nuevos resultados de susceptibilidad. Además los medicamentos originales deben continuarse hasta que los nuevos resultados de susceptibilidad estén disponibles.

8. Si un régimen no está fallando (es decir, el paciente ha mostrado mejoría clínica y los cultivos de *M. tuberculosis* han convertido), pero el paciente de TB-RMD está teniendo una reacción adversa a un

medicamento específico, que es bastante severa para evitar el uso extenso del medicamento (ej. ototoxicidad a Estreptomina, gota a la Pirazinamida, etc.), dos alternativas del tratamiento están disponibles, dependiendo en la duración y éxito de tratamiento antes del ataque de la reacción adversa.

a) El medicamento responsable para la reacción adversa puede omitirse y el resto del régimen de tratamiento de anti-TB continuarse.

b) Un nuevo, medicamento sin ser utilizado previamente puede sustituirse por el medicamento causante de la reacción. Esta alternativa no aumenta el riesgo para resistencia a drogas porque el régimen de tratamiento anti-TB anterior estaba funcionando. Si la causa para la reacción adversa, (eje. hepatotoxicidad, reacciones superficiales en piel), no puede identificarse rápidamente, todos los medicamentos deben ser individualmente descontinuados, se restablecerá uno a uno y se evaluará la respuesta. En algunos casos de toxicidad severa, se puede llegar a hospitalizar para comenzar con múltiples drogas.

9. Deben usarse aminoglicósidos o Capreomicina durante por lo menos 6 meses después de la conversión de los cultivos a menos que se desarrolle ototoxicidad o nefrotoxicidad. La continuación de aminoglicósidos o Capreomicina por un período más largo de 6 meses después de la conversión del cultivo puede ser apropiada si hay enfermedad extensa o la conversión de los cultivos de esputo es lenta. Con TB-RMD documentado, el

tratamiento por un período de tiempo más largo es preferible a un período más corto de tratamiento ya que puede tener consecuencias desastrosas para el paciente y su familia.

10. Levofloxacin es el isómero activo de Ofloxacin. Es más activo contra la tuberculosis que el Ofloxacin. La dosis inicial es 500 mg /día; esta dosis podría aumentarse a 1000mg/día (1gm) luego de dos semanas de comenzar el tratamiento.

Levofloxacin debe usarse para los siguientes pacientes:

- Pacientes nuevos que son candidatos para la terapia con fluoroquinolonas.

Podrían cambiarse pacientes actualmente en Ciprofloxacin o Ofloxacin a

Levofloxacin sí:

- (1) no está respondiendo a la terapia,
- (2) ha empezado terapia con fluoroquinolona recientemente (dentro de 3 meses), o
- (3) es intolerante a otro tipo de fluoroquinolonas.

Aquellos que han estado en Ciprofloxacin o Ofloxacin por más de 3 meses y han estado respondiendo bien al tratamiento pueden permanecer en esas drogas.

Levofloxacin ha sido asociado con una incidencia disminuida de efectos secundarios comparados con las otras fluoroquinolonas. En general, el perfil de efectos adversos es similar a las otras fluoroquinolonas. Es una categoría C en embarazo sólo deben usarse si existe el beneficio potencial a la madre y justifica el riesgo potencial al feto.

11. Debido a que la administración continua de medicamentos de segunda línea puede ser curativa, los profesionales de la salud no deben descontinuar un medicamento anti-TB en un paciente que tiene reacciones adversas a menos que estén convencidos completamente que el medicamento es la causa de la reacción.
12. En general, cualquier tipo de resistencia a un medicamento anti-TB, documentado por un laboratorio confiable, indica que la droga puede que no sea eficaz. Sin embargo, pruebas de susceptibilidad para Pirazinamida, Ethionamida, y la Capreomicina son inconsistentes entre los laboratorios o incluso dentro del mismo laboratorio.
13. Pacientes con resistencia aislada a Isoniacida en concentraciones bajas (0.2 u/ml) pero susceptible en concentraciones altas (1.0 u/ml) puede tratarse con Isoniacida (900 mg dos veces por semana) a menos que haya contraindicaciones para el mismo. El régimen debe incluir dos drogas, pero, preferiblemente tres drogas a las que sea susceptible.
14. Muchos de los medicamentos utilizados en el tratamiento para TB-RMD causan anormalidades fetales o no se han podido estudiar adecuadamente con respecto a su seguridad en embarazo. Por consiguiente, mujeres en edad reproductiva se les deben recomendar métodos para evitar quedar embarazadas.

B. Modelos de tratamiento para resistencia a drogas específicas

Los siguientes regímenes de tratamientos deberán ser considerados como guías solamente. En realidad las opciones usualmente son bien definidas, como algunos de los pacientes hayan recibido tratamiento con algunos de los medicamentos. Deberá sobresalir la evaluación por un especialista para personas con sospecha o confirmación de TB-RMD. Ver Anejo 11.

1. RESISTENCIA A ISONIACIDA + RESISTENCIA ESTREPTOMICINA

Régimen

- Utilizar Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por todo el periodo de tratamiento. Si el paciente tiene enfermedad extensa, se deberá considerar un cuarto medicamento- una fluoroquinolona, aminoglicósido apropiado o Capreomicina.
- Si se encuentra resistencia a Isoniacida (+ resistencia Estreptomicina) luego de que el paciente haya estado tomando Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por uno a tres meses, y el paciente tiene enfermedad extensa que requiera el añadir un cuarto medicamento, un sólo medicamento puede ser añadido si el paciente ha respondido al tratamiento y sus baciloscopías son negativas para AFB. Esto no viola la regla de “No añadir un sólo medicamento a un régimen fracasado”.

DURACION DE LA TERAPIA

- Para pacientes VIH negativos sin factores de riesgo para VIH: 6 a 9 meses ó 6 meses luego de la conversión del cultivo, lo que sea

más largo.

- Para pacientes VIH positivos, pacientes inmunosuprimidos y pacientes con factores de riesgo para VIH que rehúsan hacerse la prueba de VIH: 12 meses, ó 9 meses luego de la conversión del cultivo, cualquiera que sea más tiempo.

En ambas situaciones, si se debe utilizar un aminoglicósido o Capreomicina, debe ser discontinuado luego de 4 meses de la conversión en cultivo. Sin embargo, en pacientes con enfermedad extensa o de conversión lenta en los cultivos de esputo, el inyectable deberá ser utilizado por 6 meses luego de la conversión.

2. RESISTENCIA RIFAMPIN + RESISTENCIA ESTREPTOMICINA

Régimen

- Utilizar Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol, junto con un aminoglicósido apropiado o con Capreomicina. Usar Capreomicina o un aminoglicósido, discontinuar Estreptomicina si se encuentra resistencia a esta desde el comienzo de la terapia. Si el paciente recibe 10 días ó más de Isoniacida y Rifampicina, solamente se añadirá una quinolona al régimen.

DURACION DE TERAPIA

- Para pacientes VIH seronegativos sin factores de riesgo para VIH: 18 meses luego de la conversión.
- Para pacientes VIH positivos, pacientes inmunosuprimidos o pacientes con factores de riesgo para VIH que rehúsan la prueba de VIH: 24 meses luego de la conversión del cultivo.

En ambas situaciones, si se ha utilizado un aminoglicósido o Capreomicina, se deberá discontinuar a los 4 a 6 meses luego de la conversión del cultivo. Sin embargo, en pacientes con enfermedad extensa o una conversión lenta en los cultivos, medicamento inyectable debe ser usado por 6 meses luego de la conversión del cultivo.

- La cirugía debe ser considerada si los cultivos del paciente no convierten a negativo luego de cuatro meses de tratamiento adecuado.

3. RESISTENCIA A ISONIACIDA Y ETAMBUTOL + RESISTENCIA ESTREPTOMICINA

Régimen

- Utilizar Rifampicina, Pirazinamida y una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o Capreomicina. Utilizar Capreomicina o un aminoglicósido aparte de Estreptomicina, si resistencia a Estreptomicina se documenta desde el inicio de la terapia.
- Si resistencia a Isoniacida y Etambutol (+ resistencia Estreptomicina) se documenta luego de que el paciente ha estado utilizando Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por 1 a 3 meses, se discontinuará Isoniacida y Etambutol. Continuar con Rifampicina y Pirazinamida, y se deberá añadir una fluoroquinolona y posiblemente Capreomicina o un aminoglicósido apropiado.

DURACION DE TERAPIA

- Para pacientes seronegativos para VIH sin factores de riesgo para VIH: 9 a 12 meses, ó 6 meses luego de la conversión del cultivo, cualquiera que sea más largo.

- Para pacientes VIH positivos, pacientes inmunosuprimidos y pacientes con factores de riesgo para VIH que rehúsan hacerse la prueba de VIH: 12 meses, ó 9 meses luego de la conversión del cultivo.

En ambas situaciones, el aminoglicósido o la Capreomicina deben ser discontinuados de 4 a 6 meses luego de la conversión del cultivo a negativo. Sin embargo, en pacientes con enfermedad extensa o una conversión lenta en los cultivos de esputo, el medicamento inyectable deberá utilizarse por 6 meses luego de la conversión del cultivo.

4. RESISTENCIA A ISONIACIDA Y RIFAMPIN + RESISTENCIA ESTREPTOMICINA

Régimen

- Utilizar Pirazinamida, Etambutol y una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o con Capreomicina, 5 veces a la semana. Utilizar Capreomicina o un aminoglicósido si la resistencia a Estreptomicina se documenta desde el inicio de la terapia.
- Si la resistencia a Isoniacida y Rifampicina (+ resistencia Estreptomicina) se documenta luego de que el paciente ha estado utilizando Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por 1 a 3 meses, se discontinuará Isoniacida y Rifampicina. Continuar con Etambutol y Pirazinamida y añadir al régimen 2 drogas por lo menos una fluoroquinolona con un aminoglicósido o con Capreomicina.
- La mayoría de las cepas resistentes de *M. tuberculosis* resistentes a Rifampicina, aunque no todas son resistentes a Rifabutin. Sin embargo, una minoría de organismos resistentes a Rifampicina,

especialmente aquellos reportados menos del 50% resistente, son sensitivos a Rifabutin. Cuando se reporta sensibilidad in vitro a Rifabutin, se añadirá Rifabutin al régimen en conjunto con un medicamento inyectable y oral como previamente descrito.

DURACION DE TERAPIA

- Para pacientes negativos para VIH sin factores de riesgo para VIH: 18 meses luego de la conversión del cultivo.
- Para pacientes con VIH positivos, pacientes inmunocomprometidos y pacientes con factores de riesgo para VIH que rehúsan hacerse la prueba de VIH y pacientes con enfermedad cavitaria: 24 meses luego de la conversión del cultivo.

En ambas situaciones, el aminoglicósido o la Capreomicina deben ser discontinuados a los 6 meses luego de la conversión de esputo. Sin embargo, en pacientes con enfermedad extensa o una conversión lenta en los cultivos de esputo, el medicamento inyectable deberá ser utilizado por mas 6 meses luego de la conversión de esputo. Dosis intermitente del medicamento inyectable puede ser utilizada luego de la conversión.

- Si se reportara susceptibilidad ‘in vitro’ a Rifabutin y este medicamento es añadido al régimen, el periodo se acortará a la duración del mismo régimen con Rifampicina.
- Cirugía será considerada si los cultivos del paciente no convierten a negativo luego de 4 meses de recibir un tratamiento apropiado.

5. RESISTENCIA A ISONIACIDA, RIFAMPIN Y ETAMBUTOL + RESISTENCIA ESTREPTOMICINA

Régimen

- Utilizar Pirazinamida, y una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o Capreomicina. Añadir dos medicamentos de segunda línea a la cual la cepa pueda ser susceptible. (Etionamida, Cicloserina o Para-aminosalicílico [PAS]) . Usar Capreomicina o un aminoglicósido aparte de Estreptomicina si resistencia a Estreptomicina es documentada al inicio de la terapia. Si hay susceptibilidad a Rifabutin documentada, se deberá utilizar.
- Si la resistencia a Isoniacida, Rifampicina y Etambutol (+ resistencia Estreptomicina) se documenta luego del paciente haber comenzado terapia con Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por 1 a 3 meses, se discontinuará Isoniacida, Rifampicina y Etambutol. Continuar con Pirazinamida y añadir al régimen una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o Capreomicina y otros dos medicamentos los cuales la cepa pueda ser susceptible.

DURACION DE TERAPIA

- Para pacientes negativos a VIH con enfermedad no cavitaria y sin factores de riesgo para VIH: 18 meses luego de la conversión de cultivo.
- Para pacientes positivos a VIH, pacientes inmunosuprimidos, pacientes con factores de riesgo que rehúsan hacerse la prueba de VIH, y pacientes con enfermedad cavitaria: 24 meses luego de conversión de cultivo.

En ambas situaciones, el aminoglicósido o la Capreomicina pueden ser discontinuadas a los 6 meses luego de conversión de cultivo. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad extensa o conversión lenta de cultivos, el medicamento inyectable debe ser por más de 6 meses luego de la conversión. Tratamiento intermitente puede ser utilizado luego de la conversión del cultivo.

- Si se reportara susceptibilidad ‘in vitro’ a Rifabutin y este medicamento es añadido al régimen, el periodo se acortará a la duración del mismo régimen con Rifampicina.
- Cirugía será considerada si los cultivos del paciente no convierten a negativo luego de 4 meses de recibir un tratamiento apropiado.

6. REGIMEN PARA RESISTENCIA A ISONIACIDA, RIFAMPIN Y PIRAZINAMIDA + RESISTENCIA ESTREPTOMICINA

Régimen

- Se utilizará Etambutol y una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o Capreomicina. Adicional a dos medicamentos de segunda línea a la cual la cepa sea o pueda ser susceptible (Etionamida, Cicloserina o ácido para-aminosalicílico [PASER]). Usar Capreomicina o un aminoglicósido aparte de Estreptomicina si resistencia a Estreptomicina es documentada al inicio de la terapia. Se utilizará Rifabutin si hay susceptibilidad documentada a Rifabutin.
- Sí la resistencia a Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida (+ resistencia Estreptomicina) se documenta luego del paciente haber

comenzado terapia con Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por 1 a 3 meses, se discontinuará Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida. Se continuará con Etambutol, incrementando su dosis (25 mg/kg), y se añadirá al régimen una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o Capreomicina y dos otros medicamentos a los cuales la cepa pueda ser susceptible (ej. Etionamida y Ácido Para-Aminosalicílico [PASER]).

DURACION DE TERAPIA

- Para pacientes negativos a VIH con enfermedad no cavitaria y sin factores de riesgo para VIH: 18 meses luego de la conversión de cultivo.
- Para pacientes positivos a VIH, pacientes inmunosuprimidos, pacientes con factores de riesgo que rehúsan hacerse la prueba de VIH, y pacientes con enfermedad cavitaria: 24 meses luego de conversión de cultivo.

En ambas situaciones, el aminoglicósido o la Capreomicina pueden ser discontinuada a los 6 meses luego de conversión de cultivo. Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente aquellos con enfermedad extensa o conversión lenta de cultivos, el medicamento inyectable debe ser por más de 6 meses luego de la conversión. Tratamiento intermitente puede ser utilizado luego de la conversión del cultivo.

- Si se reportara susceptibilidad ‘in vitro’ a Rifabutin y este medicamento es añadido al régimen, el periodo se acortará a la duración del mismo régimen con Rifampicina.
- Cirugía será considerada si los

cultivos del paciente no convierten a negativo luego de 4 meses de recibir un tratamiento apropiado.

7. RESISTENCIA A ISONIACIDA, RIFAMPIN, PIRAZINAMIDA Y ETAMBUTOL + RESISTENCIA ESTREPTOMICINA

Régimen

- Se utilizará una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o Capreomicina. Adicional a tres medicamentos de segunda línea a la cual la cepa sea o pueda ser susceptible, (Ethionamida, Cicloserina o Acido Para-Aminosalicílico [PASER]). Se utilizará Capreomicina o un aminoglicósido aparte de Estreptomicina si resistencia a Estreptomicina es documentada al inicio de la terapia. Se utilizará Rifabutin si hay susceptibilidad documentada a Rifabutin.
- Sí la resistencia a Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol (+ resistencia a Estreptomicina) se documenta luego del paciente haber comenzado terapia con Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol por 1 a 3 meses, se discontinuarán las 4 drogas. Se iniciará un nuevo régimen con una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido o Capreomicina y tres otros medicamentos a los cuales la cepa pueda ser susceptible (ej. Etionamida y Acido Para-Aminosalicílico [PASER]).

C. Sparfloxacin para Pacientes en Deterioro aun Recibiendo un Régimen Apropriado para Tuberculosis Multirresistente

Estos son pacientes multirresistentes quienes persistentemente continúan con cultivos positivos después de 3 a 6 meses de tratamiento o sus radiografías empeoran o sus cultivos regresan a ser positivos después de haber convertido a negativo.

Sparfloxacin tiene de 2 a 8 veces más actividad micobacteriácida que Ciprofloxacina, Ofloxacina o Levofloxacina en dosis adecuadas. La actividad de Sparfloxacin se compara con la de Isoniacida. Resistencia a Quinolonas se desarrolla menos que si fuera Ciprofloxacina u Ofloxacina.

Sparfloxacin viene en tabletas de 200 mg., la dosis usual es de 400 mg inicialmente seguida por 200 mg diario. Es más efectiva si es tolerada a 400 mg diarios. Los efectos adversos son generalmente los mismos que otras quinolonas excepto por dos efectos adicionales.

Fototoxicidad. - Sparfloxacin tiene una alta incidencia de fototoxicidad, hasta un 8% de los pacientes sufren de esto. Usualmente se manifiesta como eritema en la cara, en las manos, el cuerpo y erosiones ocasionales. En estudios la reacción dura de en promedio de 6.4 días (1-16 días) después de discontinuar la droga. El paciente debe ser orientado de evitar exponerse a rayos de sol durante su tratamiento y hasta 5 días después de su tratamiento. Sparfloxacin tiene contraindicaciones para tratamientos anti-arrítmicos. Todo paciente en Sparfloxacin recibirá sus medicamentos bajo terapia observada directa y será consultado con el médico consultor del Programa Control de la Tuberculosis.

D. Seguimiento y Evaluación Después de Completar el Tratamiento

Pacientes recibiendo tratamiento para tuberculosis multirresistente serán evaluados según la Sección VII. Para información de reacciones adversas y recomendaciones de monitoreo, ver Anejo 11.

Después de completar tratamiento, pacientes con tuberculosis multirresistente serán evaluados cada 4 meses por 24 meses.

VII. MONITOREO Y EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS

Esquema Procedimientos Estandarizados

- A. Evaluación Clínica Mensual.
- B. Manejo de Reacciones Adversas.
- C. Reclasificación de pacientes con TB Categoría V.
- D. Evaluación de tratamiento completo y cierre de casos.
- E. Evaluación Post tratamiento.

Procedimientos Estandarizados

Procedimientos	Frecuencia / Meses					
	1	2	3	4	5	6
Bacteriología*	●●●	●	●	●	●	●
Cultivo*	●●●	●	●	●	●	●
Susceptibilidad	●					
PPD**	●		●			
CXR	●		●			●
Laboratorio						
1. HIV	●					
2. Liver Profile***	●	●	●	●	●	●
3. CBC	●					
4. UA	●					
5. Otros	●					

* Bact. / Cultivo = Primer mes se toma 3 muestras en días consecutivos, preferiblemente antes de comenzar tratamiento.

** PPD = Si es negativa, se repite en 3 meses (sí surge conversión)

*** Liver Profile = repetir si existen síntomas

Notas:

1. Estos procedimientos se cumplirán con cada uno de los casos de tuberculosis, sin excepción.
2. Los Manejadores de casos y Técnicos de Epidemiología vigilarán y/o serán responsables del cumplimiento de estos procedimientos estandarizados.

VII. MONITOREO Y EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS

A. Evaluación Clínica Mensual

Los pacientes categorías III y V recibirán evaluaciones clínicas mensuales por el médico y la enfermera para supervisar la respuesta al tratamiento, conocer si el paciente está tomando correctamente los medicamentos e identificar y controlar efectos secundarios a los medicamentos. Ver esquema de manejo en pág. 25.

Cada evaluación clínica mensual incluirá lo siguiente:

1. Signos Vitales (para ser realizado por la enfermera)
2. Evaluación del Médico. (Ver **Procedimientos Estandarizados**)

Los siguientes aspectos serán consultados con el paciente tomando anti-TB y anotados en el expediente clínico.

Signos y Síntomas de TB (respuesta al tratamiento)

Todos los pacientes se evaluarán por síntomas de TB durante el examen físico.

Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento, se debe sospechar incumplimiento al tratamiento o resistencia a drogas; obtengan muestras de esputo periódicas para cultivo y susceptibilidad a drogas.

Obtener una radiografía de pecho, a pacientes que eran inicialmente negativos en los cultivos y revisar los síntomas a los 3 meses para documentar respuesta al tratamiento o la posibilidad de enfermedad pulmonar no tuberculosa.

Adherencia al tratamiento

El médico debe revisar la documentación de terapia directamente observada (DOT) si el paciente está recibiendo DOT. Pacientes que no reciben DOT debe ser instruido para traer todos los medicamentos anti-TB; las píldoras deben ser contabilizadas por el médico o la enfermera.

A todos los pacientes debe cuestionarse directamente sobre cómo y cuando ellos toman el medicamento. También, deben pedirles que describan la apariencia de los medicamentos y el número de píldoras que ellos toman cada día. Se deben realizar pruebas del laboratorio para verificar niveles de ácido úrico aumentados en pacientes tomando Pirazinamida.

Efectos Secundarios de los medicamentos

La decisión del médico en cuanto a medicamentos específicos y sus efectos secundarios deben basarse con el examen físico y evaluación de los resultados de laboratorio. Durante el tratamiento con Etambutol, agudeza visual y de color deben monitorearse mensualmente. Cada ojo debe examinarse separadamente.

Examen físico

La magnitud del examen físico depende de los síntomas del paciente y la localización de la enfermedad (e.g., la evaluación del tamaño del nódulo linfático y efecto secundario del medicamento).

Luego del primer mes de inicio del tratamiento anti-TB, un cultivo de esputo (temprano en la mañana) debe ser obtenido para cultivo y monitoreo de conversión o si la baciloscopía persiste positiva para detectar emergencia de resistencia a drogas. Se deben obtener

varias muestras de esputos para cultivo en los meses 1-2-4-y 6 del tratamiento. Los cultivos deben convertir a negativos dentro de los primeros dos meses de tratamiento con régimen que contenga INH y RIF.

En algunos pacientes las baciloscopías se mantendrán positivas luego que los cultivos convierten a negativos. Baciloscopías positivas esporádicas por largos periodos, representan bacilos inactivos que se liberan de focos caseosos. Cuando los cultivos permanecen positivos por más de cuatro meses la emergencia de resistencia es la más preocupante. Se debe repetir sensibilidad y considerar añadir dos nuevas drogas a la que el organismo sea sensitivo de inicio. La adición de una sola droga aumenta el riesgo de desarrollo rápido de resistencia a las nuevas drogas.

Decisiones basadas en los resultados de muestras de esputos y otras pruebas de laboratorio

Los pacientes deben informarse sobre si sus pruebas muestran una mejoría o deterioro de su condición.

Evaluación del laboratorio

Un esputo inducido debe ordenarse mensualmente para baciloscopía y cultivo. El esputo expectorado siempre debe coleccionarse en la clínica, no fuera de la misma, a menos que sea supervisado por un profesional de la salud. La susceptibilidad debe tomarse a todo cultivo para *M tuberculosis*; si los cultivos permanecen positivos después de 4 meses de tratamiento, o si el paciente no obtiene una mejoría clínica. Si los médicos que necesitaran susceptibilidades más frecuentes pueden comunicarse al Programa Control de la

Tuberculosis y/o al laboratorio. Evaluaciones de base de función hepática (LFT) deben realizarse en conjunto con una muestra de contaje de sangre (CBC) incluyendo plaquetas. Pruebas de función hepáticas deben realizarse mensualmente sí; (1) los valores de laboratorio eran elevados, (2) el paciente es sospechoso en base a su historial médico o el examen físico, por tener enfermedad hepática, (3) el paciente tiene un factor de riesgo para la enfermedad del hígado, como alcoholismo, la infección por VIH, embarazo, o condiciones post-parto, o (4) el paciente se está tratando con medicamentos de segunda línea que pueden ser hepatotóxicos (e.g., Etionamida) o con medicamentos que pueden ser hepatotóxicos que no están relacionados al tratamiento por TB.

Deben obtenerse otros laboratorios pertinentes en los intervalos apropiados según los medicamentos utilizados y sus efectos secundarios pertinentes. Por ejemplo, función renal y pruebas auditivas para aminoglicósidos y Capreomicina; los valores de ácidos úricos son afectados por Pirazinamida. (Nota: un aumento en ácido úrico no es una indicación para discontinuar Pirazinamida, por cuanto el paciente se mantenga asintomático.)

Documentación de un plan de cuidado basado en la evaluación de su estado actual

Proveedores médicos pueden estar involucrados en el cuidado de un paciente. Es importante delinear plan de cuidado que indique el tiempo de tratamiento, medicamentos y dosificaciones.

Revisión del uso de medicamentos que no sean para TB

Todos los medicamentos utilizados por un paciente deben anotarse en su expediente médico en cada visita. Además, un paciente debe notificar de interacciones con medicamentos anti-TB que se prescribe. Si no ha habido ningún cambio en el uso de medicamentos no anti-TB antes de la visita, la documentación en el registro médico debe leer: "no cambio en los medicamentos." El paciente debe informar sobre el uso de nuevos medicamentos, cambios en las dosificaciones, o sobre la discontinuación de los medicamentos; el médico a su vez deberá (1) anotar dichos cambios en el expediente médico, nombre y cambios en dosificación del medicamento, (2) determinar si el nuevo medicamento o su dosis no interactúa con los medicamentos anti-TB, (3) discutir con el paciente las posibles interacciones entre los medicamentos y documentar esta discusión en el expediente médico.

3. Asesoramiento por parte de enfermería

La enfermera es responsable de realizar una evaluación por parte de enfermería mensualmente con el paciente.

Enfermeras deben documentar en el expediente médico lo siguiente:

- Adherencia al tratamiento
- Pruebas de agudeza visual y visión a color para pacientes tomando Etambutol.
- Monitoreo para efectos adversos de los medicamentos
- Revisión de medicamentos no anti-TB

B. Manejo de Reacciones Adversas

Los medicamentos anti-TB pueden

causar una variedad de reacciones adversas.

1. DERMATITIS

Historial y examen físico

- Se le debe preguntar al paciente sobre la exposición a otros medicamentos, preparaciones para la piel, contacto ambiental, etc., que pudieran ser los responsables para dicha reacción.
- Pacientes VIH positivo están predispuestas a condiciones dermatológicas directa o indirectamente relacionado a su condición por VIH, o a otros medicamentos utilizados para la terapia o profilaxis. Puede requerir la consulta con el infectólogo o dermatólogo.
- El paciente debe ser cuidadosamente examinado para evidencia de enfermedades de la piel no relacionadas (escabiasis, dermatitis por contacto, exantemas, acné, etc.).

Seguimiento

- Si la reacción dermatológica es severa y ninguna otra causa etiológica es encontrada, se deben discontinuar los medicamentos anti-TB y el paciente debe ser examinado semanalmente hasta que la reacción superficial desaparezca.
- Pacientes con una reacción dermatológica severa (e.g., dermatitis exfoliativa) o las dermatitis asociadas con enfermedades sistémicas deben ser referidas para evaluación y tratamiento a un hospital para comenzar un nuevo régimen de tratamiento, bajo supervisión médica diaria como paciente hospitalizado.

Reiniciando medicamentos anti TB

- En casos manejados en la clínica, es

apropiado volver a intentar con los medicamentos luego que haya desaparecido la reacción en la piel. Puede que no sea posible identificar el agente causante por las características de la reacción en piel. Así es que, es apropiado comenzar con el régimen más importante (entre Isoniacida o Rifampicina) primero, antes de comenzar intentando con Pirazinamida o Etambutol.

- Dosis sencillas diarias de Isoniacida o Rifampicina deben ser dadas por 3 días con instrucciones de discontinuar rápidamente de ocurrir una reacción. El paciente debe ser examinado en 3 a 4 días.

- Si no hay ninguna reacción, la droga alternada, Rifampicina o Isoniacida, debe ser añadida con instrucciones similares. El paciente debe ser reexaminado en 3 a 4 días.

-Si la reacción superficial no recurre o si no es severo, se debe añadir Etambutol, (si esta droga fuera parte del régimen inicial). Si no hay reacción con Etambutol, el régimen con Isoniacida, Rifampin, y Etambutol puede continuarse y la Pirazinamida debe ser anulada con la presunción que esto causó la reacción superficial en piel.

- El tratamiento debe continuarse con el régimen original, menos el agente causante. Un periodo más largo de tratamiento puede requerirse si el agente causante era Isoniacida o Rifampicina, o Pirazinamida durante los primeros 2 meses de tratamiento. Para pacientes que son seropositivos para VIH o que tienen enfermedad extensa pulmonar o diseminada por TB, sólo una nueva droga, como Estreptomina o una

fluoroquinolona debe añadirse, a regímenes que no tiene Isoniacida o Rifampicina (ver Sección V). La nueva droga debe continuarse por la duración de la terapia. (En tales casos, la suma de un sólo agente a un exitoso régimen no viola la regla de "no agregar una sola droga a un régimen fracasado".)

- Los mismos principios de manejo aplican a pacientes que experimentan alguna reacción dermatológica mientras estén tomando regímenes para TB multirresistente.

2. HEPATITIS- Relacionado a medicamento

Historial y examen físico

- Personas tomando medicamentos anti-TB que desarrollen síntomas consistentes con hepatitis (anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal, ictericia) deben ser instruido a discontinuar dichos medicamentos lo más pronto posible. Estos pacientes deberán ser examinados por un médico y evaluar las pruebas de función hepáticas (LFTs).
- En algunos pacientes, Rifampicina o Pirazinamida pueden causar gastritis con síntomas similares a aquellos de hepatitis. En estos pacientes, las pruebas de función hepática, LFT, permanecen normales o estables a pesar de lo síntomas.

Seguimiento

- Si los síntomas desaparecen rápidamente y las pruebas de función hepática son normales, hepatitis inducida por medicamentos es poco probable, otra causa para los síntomas debe sospecharse; dependiendo en la naturaleza, duración, y severidad de los síntomas, debe tomarse una decisión

- para una evaluación diagnóstica.
- Si las pruebas de función hepática son anormales (SGOT/AST o SGPT/ALT es > 5 veces el límite superior de lo normal) o si la bilirrubina en suero es elevada, con o sin los síntomas, debe sospecharse hepatitis inducida por medicamentos fuertemente y todo los medicamentos anti-TB deben discontinuarse.
 - El paciente debe ser examinado y repetirse las pruebas de función hepática semanalmente. Si los síntomas persisten por más de 2 semanas sin el medicamento o si las pruebas hepáticas continúan empeorando, el médico debe sospechar hepatitis progresiva relacionada a medicamento o una causa no relacionada de hepatitis. Dependiendo de la severidad de la hepatitis, indicada por hallazgos clínicos y pruebas de función hepática, la hospitalización puede ser necesaria para la observación más directa y tratamiento.
 - Tan pronto se identifique la hepatitis, se debe verificar un perfil de hepatitis viral.

Reiniciando medicamentos anti TB

- Si hay una fuerte evidencia que los síntomas no se relacionan al medicamento anti-TB, el régimen debe ser rápidamente reiniciado y darle seguimiento de cerca a la recurrencia de síntomas.
- Si el paciente tiene enfermedad extensa pulmonar o diseminada por TB, tiene infección por VIH, o vive en una congregación o con personas inmunosuprimidas o niños, se debe reiniciar un nuevo régimen con menos potencial hepatotóxico (e.g. Estreptomycin, Etambutol, fluoroquinolona) pueden ser

indicadas antes de que las enzimas hepáticas regresen a niveles normales.

- Para todos los demás pacientes, el tratamiento con medicamentos anti-TB debe detenerse hasta que los síntomas desaparezcan y las pruebas de función hepática sean normales o hayan disminuido y alcanzado un nivel deseado. Durante este período de tiempo, el paciente debe seguirse de cerca con pruebas de función hepática semanalmente. Es entonces recomendable reiniciar terapia con una dosis sencilla diaria de una de las drogas del régimen anterior.
- Si la hepatitis es causada por una de las drogas en el régimen de anti-TB, la Isoniacida probablemente es la responsable, seguido por Pirazinamida, Rifampicina, y Etambutol (en este orden).
- Aunque la causa específica de hepatitis no puede ser identificada por el patrón de anormalidad de las encimas hepática (LFT), se sospecha del Rifampicina normalmente si el patrón es colestático (la bilirrubina y la fosfatasa alcalina elevada y fuera de proporción). En contraste, Isoniacida, Rifampicina, o Pirazinamida pueden ser la causa si el patrón es hepatocelular, con encimas elevadas y fuera de proporción (bilirrubina o la fosfatasa alcalina) Etambutol raramente causa hepatitis.

Patrón de Tipo Colestático

Si el patrón inicial de hepatitis es de tipo colestático, el paciente debe ser recomenzado con una dosificación diaria normal de Isoniacida y Etambutol después de que las encimas de función hepática vuelven a lo normal o

disminuyen a un nivel. El paciente debe examinarse semanalmente, con evaluación de las encimas hepáticas en cada visita.

Si las encimas hepáticas permanecen estables después de 1 semana de Isoniacida y Etambutol y el paciente se encuentra asintomático, deberá añadirse Pirazinamida al régimen. Si no hay ninguna señal subsecuente de hepatotoxicidad se debe asumir hepatitis inducida por Rifampicina y el paciente debe tratarse con Isoniacida, Etambutol, y Pirazinamida. Capreomicina o un aminoglicósido apropiado, así como una fluoroquinolona, debe ser considerado para el régimen.

Patrón de tipo hepatocelular

Si el patrón es de tipo hepatocelular, apropiado recomenzar el tratamiento con el agente que tenga la menor probabilidad de ser el responsable, en este caso Etambutol sólo por un período de 1 semana, luego que las pruebas de función hepática regresen a lo normal o disminuyan a un nivel. Se deberá orientar el paciente para suspender de inmediato el medicamento de surgir algún síntoma de hepatitis. El paciente deberá examinarse semanalmente con pruebas de función hepática en su visita.

- Si las encimas hepáticas permanecen estables después de 1 semana con Etambutol y el paciente se encuentra asintomático se le deberá añadir Rifampicina a la dosificación usual, y continuar con Etambutol. El paciente debe seguirse cuidadosamente semanalmente.

Si las encimas hepáticas permanecen estables después de 1 semana con Etambutol y Rifampicina, se le debe añadir al régimen Pirazinamida. Si no

hay ninguna señal subsecuente de hepatotoxicidad, se debe asumir que la hepatitis fue inducida por la Isoniacida, y el paciente debe tratarse con Etambutol, Rifampicina, y Pirazinamida.

Si las encimas hepáticas empeoran después de 1 semana con Etambutol y Rifampicina, éstos se deben discontinuar. Las pruebas de función hepática deben regresar a lo normal o disminuir a cierto nivel para poder recomenzar el tratamiento con Isoniacida y Etambutol.

Si las encimas hepáticas permanecen estables después de 1 semana con Isoniacida y Etambutol, deberá añadirse Pirazinamida al régimen. Si no hay ninguna señal de hepatotoxicidad, se deberá asumir hepatitis inducida por Rifampicina y el paciente deberá tratarse con Isoniacida, Etambutol, y Pirazinamida. Capreomicina o un aminoglicósido apropiado, así como una fluoroquinolona, deberán ser considerados en el régimen. Pacientes que empiezan tratamiento con un nuevo régimen debido a las hepatitis deben tener pruebas de función hepática mensual por el resto del tratamiento.

- Personas que no pueden tomar Isoniacida o Rifampicina, deberán ser tratados con un nuevo régimen-normalmente Pirazinamida, Etambutol y una fluoroquinolona, junto con un aminoglicósido apropiado o con Capreomicina, dado de 18 a 24 meses.
- Los mismos principios básicos aplican para casos de hepatitis inducidos por regímenes reiniciados, e.g., Ethionamida, Acido Para-Aminosalicílico (PAS), Rifabutin, y raramente las fluoroquinolonas.

3. GASTRITIS

Casi cualquier medicamento puede causar irritación gástrica en personas susceptibles. De los medicamentos de primera línea anti-TB, el más común en casos por gastritis es la Rifampicina, aunque Pirazinamida puede causarlo en algunas ocasiones. Porque la Rifampicina es el miembro más importante de quimioterapia combinada, se debe hacer un esfuerzo para reintroducir este medicamento al régimen sin la recurrencia de síntomas gástricos.

Historial y evaluación

Porque los síntomas de gastritis (anorexia, náusea, vómitos, dolor epigástrico) pueden ser debidos a hepatitis inducida por medicamentos, las pruebas de función hepática debe hacerse en todas las personas que presentan tales síntomas.

Seguimiento

- Deben discontinuarse los medicamentos anti-TB en pacientes que presentan síntomas. Si las encimas hepáticas son normales y los síntomas persisten durante 4-5 días luego de discontinuar el medicamento, enfermedad gastrointestinal no relacionada (e.g., úlcera péptica, gastritis debido a otra causa, etc.) debe sospecharse y se debe referir para evaluación.

Reiniciando medicamentos antiTB

- Si el paciente está tomando Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, y Etambutol, la Rifampicina es probable que este causando los síntomas gástricos. Luego de que los síntomas mejoren, es apropiado reiniciar la terapia con Isoniacida, Pirazinamida, y

Etambutol.

- Si los síntomas gástricos vuelven, se debe sospechar que Pirazinamida es la causa, y el tratamiento debe intentarse con Isoniacida, Rifampicina, y Etambutol.
- Si los síntomas no se repiten, puede introducirse Rifampicina en la mayoría de los casos sin la repetición de síntomas gástricos modificando el patrón de administración: ejemplo, dando todos la medicamentos antes de la hora de acostarse, pero antes administrando con una pequeña comida, o renovando Rifampicina con una dosis más pequeña (300 mg) y aumentando a 600 mg en un periodo de 1 a 2 semanas.
- Los antiácidos pueden ser útiles en ayudar a aliviar los síntomas de gastritis, pero pueden interferir con la absorción de Isoniacida y las quinolonas. De utilizarse, deben darse éstos 1 a 2 horas después de la Isoniacida haya sido tomada; se deberá evitar el uso prolongado.
- Si la gastritis es causada por Pirazinamida, esta droga puede omitirse del régimen con menos riesgo que con Rifampicina. Si el paciente tiene TB susceptible a Isoniacida y Rifampicina, pueden tratarse con estos dos medicamentos para un total de 9 meses (12 meses si es VIH seropositivo).

4. NEUROPATIA PERIFERICA

Isoniacida puede causar neuropatía periférica, sobre todo en personas con condiciones predisponentes como alcoholismo, diabetes, infección por VIH, o malnutrición. Piridoxina normalmente, pero no invariablemente, previene la emergencia de la neuropatía periférica inducida por Isoniacida. En casos raros, Etambutol puede también

causar neuritis periférica.

Historial y evaluación

Debe asumirse que Isoniacida es la causa principal para las parestesias y entumecimiento de los pies y manos, con o sin debilidad motora periférica, en pacientes tratados con Isoniacida, aun cuando otras causas predisponentes se encuentran presente.

Seguimiento

- La Isoniacida debe discontinuarse en pacientes con neuritis periferal, y altas dosis de Piridoxina son recomendables.
- La neuropatía normalmente mejora cuando se diagnostica temprano y la Isoniacida se discontinúa rápidamente. Sin embargo, la lesión neurológica puede ser irreversible si el diagnóstico se tarda y las manifestaciones se presentan más severas. Si el diagnóstico no es claro se debe obtener una evaluación neurológica.

5. MANIFESTACIONES EN LAS ARTICULACIONES

- La Isoniacida puede inducir lupus eritematoso sistémico activo (SLE), sobre todo en pacientes que tienen esta enfermedad en una fase subclínica. El paciente puede tener sólo artralgias o alopecia o pueda presentar un patrón completo de SLE, con artritis y otras manifestaciones sistémicas. El diagnóstico requiere sospecha clínica y el anticuerpo antinuclear positivo (ANA) los marcadores de SLE, Isoniacida debe discontinuarse, y estos pacientes deben ser referidos a un reumatólogo.
- Pirazinamida invariablemente lleva

a niveles aumentados de ácido úrico porque impide la excreción renal de ácido úrico. En ciertas situaciones, el ácido úrico elevado induce los brotes típicos de artritis gotosa, sobre todo en pacientes, con un historial de gota. Pirazinamida debe discontinuarse en tales casos, a menos que sea esencial al régimen anti-TB. Alopurinol puede bajar el nivel de ácido úrico, pero no puede bajar niveles de ácido úrico que sean elevados por la Pirazinamida.

- Hyperuricemia sin síntomas de gota no es una razón para discontinuar Pirazinamida.

6. MANIFESTACIONES RENALES

Daño renal en pacientes tratados para TB es a menudo debida a aminoglicósidos o Capreomicina. También, Rifampicina pueden causar nefritis aguda o crónica (con o sin síntomas), evidenciado por proteinuria, hematuria, y leucocitos en orina. En casos raros, el fallo renal agudo o crónico puede ocurrir. Isoniacida, Pirazinamida, y Etambutol no se conoce que puedan causar enfermedad renal, aunque los niveles de Etambutol (Cicloserina, aminoglicósidos, y Capreomicina) puede elevarse marcadamente en pacientes con deterioro de su función renal.

Historial y evaluación

Se deben monitorizar el urinalisis, nitrógeno de urea en sangre, y creatina consecutivamente en pacientes con enfermedad renal que esté tomando Etambutol, Cicloserina, o un aminoglicósido. Deben hacerse estudios similares rápidamente en cualquier paciente que tenga síntomas consistentes con nefritis aguda o crónica.

Seguimiento

Para información sobre el tratamiento y

seguimiento para pacientes con fallo renal crónico ver Sección IV-E

7. MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS

Todos los medicamentos de primera línea anti-TB pueden, en casos raros, conllevar a desordenes hematológicos. Rifampicina es la causa más común de trombocitopenia, aunque las otras drogas primero línea pueden deprimir el conteo de plaquetas también. Un " síndrome viral " ha sido reportado con Rifampicina, sobre todo cuando se usa intermitentemente. Esto es un episodio agudo con fiebre, escalofríos y dolores musculares que pueden asociarse con anemia severa, trombocitopenia, y leucopenia. Leucopenia puede ser causado por Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida, y raramente, Etambutol. Los síndromes hemolíticos y otros tipos de anemia raramente son vistos.

Evaluación y seguimiento

Si un paciente tomando medicamentos anti-TB desarrolla síntomas, señales, o evidencia en laboratorios de anemia significativa, leukopenia, o trombocitopenia que no están relacionados a otra parte, todos los medicamentos anti-TB deben discontinuarse. El paciente debe ser evaluado por un hematólogo.

8. MANIFESTACIONES VISUALES

La neuritis óptica inducida por Etambutol sólo ocurre raramente, y normalmente desaparece completamente cuando el Etambutol se discontinúa. Sin embargo, la neuritis óptica puede progresar a pérdida visual severa si se diagnostica tarde. En general, la neuritis óptica ocurre principalmente con niveles elevados de Etambutol; porque el medicamento elimina en su mayoría, por

excreción renal, las personas con daño renal son más susceptibles, como pacientes en dosis altas de Etambutol (más de 15 mg/kg peso.)

Historial y evaluación

- Los síntomas usuales de neuritis óptica son pérdida de agudeza visual para pequeño objetos (papel de periódico, coser, etc.) y/o deterioro en la discriminación de los colores rojo-verde.
- Etambutol debe evitarse, o utilizarse con precaución y con seguimiento de cerca de la visión y la función renal, en pacientes:
 - (1) con anormalidades en su función renal anormalidades,
 - (2) a riesgo para daño renal (e.g. pacientes mayores y pacientes con diabetes o hipertensión) y en
 - (3) pacientes con pérdida de visión preexistente que no corrige.

Todo paciente a riesgo para enfermedad renal debe tener evaluaciones de urea nitrogenada y creatina antes de comenzar tratamiento con Etambutol. También, evaluaciones de agudeza visual básica y discriminación de rojo y verde deben realizarse antes de iniciar terapia. Pruebas seriadas de agudeza visual y de color están indicadas para la detección temprana de neuritis óptica; en adición se debe evaluar en cada visita los cambios visuales en el paciente.

Seguimiento

Etambutol debe discontinuarse inmediatamente si se sospecha neuritis óptica, y el paciente debe ser evaluado por un oftalmólogo, si el deterioro visual no mejora rápidamente. En algunos pacientes, puede tardar en resolver el deterioro visual por varios meses.

9. MANIFESTACIONES AUDIOVESTIBULARES

Historial y evaluación

- Pacientes que reciben aminoglicósidos o Capreomicina deben tener un audiograma de base y uno de seguimiento durante los primeros meses de tratamiento. El audiograma debe repetirse cada 2 meses después de esto. En adición, el audiograma debe repetirse rápidamente si se sospecha pérdida de audición.
- En cada evaluación mensual, pacientes que reciben un aminoglicósido o Capreomicina se les debe de preguntar por cambios en audición. La mayoría de los pacientes pueden quejarse de tinitus o vértigo, si estos síntomas ocurren.

Seguimiento

- Deben discontinuarse el aminoglicósido o la Capreomicina si hay pérdida de audición, vértigo o desarrollo de tinitus de primera instancia. Un examen minucioso del oído debe hacerse para excluir otras posibles fuentes de estos síntomas, como cerumen u otitis media.
- Un audiograma debe realizarse y los resultados deben ser comparados con la prueba de base para descubrir si hay pérdida de audición.
- Si los síntomas u otra evidencia de pérdida de audición no se cree que sean relacionados al aminoglicósido o Capreomicina, el paciente debe enviarse a una evaluación por un otorrinolaringólogo (especialista en oído, nariz y garganta).

Reiniciando medicamentos antiTB

- Si hay una pérdida de audición significativa, tinitus de primera instancia o vértigo se demuestra, y

estas reacciones no pueden explicarse por otras razones, el aminoglicósido o Capreomicina deben ser eliminados del régimen.

C. Reclasificación de pacientes con TB Categoría V

Todos los pacientes clasificados inicialmente como TB Clase V deben reclasificarse dentro de los 3 meses de haber iniciado tratamiento con anti-TB.

- Los pacientes clasificados inicialmente como Clase V deben reclasificarse como TB Clase III si tienen un cultivo positivo para *M. tuberculosis*.
- Los pacientes clasificados inicialmente como Clase V que no tiene un cultivo positivo para *M. tuberculosis*, deben reclasificarse como TB Clase III si cumple con los siguientes criterios:
 - a) Resolución de síntomas por TB (e.g. tos, fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, dolor de pecho), si inicialmente al comienzo de la enfermedad presentó algunos de estos síntomas, en un curso de tiempo consistente con TB.
 - b) Mejoría en la radiografía de pecho (e.g., mejora o resolución de infiltrados, cavidades y efusiones) en un curso de tiempo consistente con TB.
- Los pacientes clasificados inicialmente como Clase V que tienen cultivos negativos para *M. tuberculosis* deben reclasificarse como TB Clase IV, si su radiografía de pecho es estable luego de 4 meses de tratamiento. Un diagnóstico fuera de TB debe considerarse.
- Los pacientes pueden ser considerados sólo Clase III cuando ellos son clasificados como casos en el Registro del Programa para el Control de la Tuberculosis.

D. Evaluación de tratamiento completo y cierre de casos

- Al finalizar tratamiento para TB pulmonar, se debe ordenar un cultivo y una placa de pecho.
- Se debe documentar en el expediente médico que el paciente será clasificado como TB Clase IV. Una orden debe ser escrita documentando el cambio de clasificación a los registros del Programa para el Control de la Tuberculosis.
- Todos los pacientes que completaron tratamiento, excepto aquellos que requieren de evaluaciones después del tratamiento (vea Sección VI-E), debe darse de alta de las clínicas.
- En pacientes que han sido difíciles de seguir pero cuyos cultivos han convertido a negativo, el caso de TB puede cerrarse como "tratamiento completo" (para los propósitos de vigilancia) si el paciente ha completado de 6 a 12 meses en tratamiento.

E. Evaluación Post Tratamiento

Los estudios controlados sobre el tratamiento de TB, han demostrado concluyentemente que el riesgo de recaída por TB es bajo en pacientes susceptibles a Isoniacida, Rifampicina, y Pirazinamida, que completan un régimen de tratamiento óptimo. La evaluación post tratamiento de estos pacientes en esta categoría, por consiguiente, es raramente productiva y no es costo efectivo. A estos pacientes, sin embargo, debe aconsejarse volver a la clínica para la reevaluación, si en el futuro, ellos desarrollan síntomas sugestivos de TB pulmonar activo (e.g., fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, malestar, o tos prolongada, con o sin esputo). La evaluación post tratamiento tampoco se requiere para la mayoría de los

pacientes que:

(1) tiene *M. tuberculosis* resistente a Isoniacida pero susceptible al Rifampicina, Pirazinamida, y Etambutol
(2) ha completado 9 meses de tratamiento con todos los tres medicamentos, con o sin una quinolona. Los estudios controlados han demostrado unas proporciones bajas en las recaídas para estos pacientes, comparable a las proporciones para los pacientes con cepas susceptibles a Isoniacida.

1. Candidatos y procedimiento para la evaluación post tratamiento: categorías (A) y (B)

Ciertos pacientes están en mayor riesgo de una recaída posterior al tratamiento y deben ser reevaluados periódicamente después que completan tratamiento.

Pacientes en esta categoría incluye los siguientes:

(A) Pacientes con TB resistente a Isoniacida y Rifampicina, sin tener en cuenta el régimen utilizado y la duración de tratamiento.

(B) Pacientes tratados con un régimen que no incluyó Rifampicina o Rifabutin debido a resistencia o reacciones adversas a estas drogas.

Pacientes en categorías (A) y (B) arriba mencionados deben ser reevaluados cada 4 meses por 24 meses (i.e., 6 visitas en total). Una radiografía de pecho debe obtenerse en cada visita y debe compararse con radiografías obtenidas al finalizar la terapia. En cada visita, se debe obtener muestras de esputo para baciloscopías y cultivo. No se necesitará una segunda cita para discutir los resultados del cultivo, pero deben ser orientados de que se le podrá contactar si los resultados son positivos.

Si la baciloscopia es positiva para *M. tb*,

el paciente deberá ser citado para toma de muestras, 3 esputos adicionales. Si cualquier espécimen de los cultivos es positivo para *M. tuberculosis*, el paciente debe volver rápidamente para una reevaluación clínica completa y recomenzar tratamiento apropiado.

2. Candidatos y procedimiento para la evaluación post-tratamiento: categorías (C), (D), y (E)

Los pacientes en las siguientes categorías también deben recibir evaluaciones post-tratamiento periódicamente:

(C) Pacientes que fueron tratados con un régimen de administración por ellos mismos y cuya adherencia a la terapia es dudosa.

(D) Pacientes que tienen un historial de tratamiento previo, pero que:

- (1) no tenga detalles disponibles sobre el tratamiento,
- (2) tiene cultivos de esputo negativo,
- (3) tiene cambios significativos en la radiografía de pecho y
- (4) rehúsan tratamiento preventivo.

(E) Pacientes que no tienen ningún historial de tratamiento previo y que:

- (1) tenga cultivo de esputo negativo,
- (2) tienen cambios significativos en la placa de pecho y
- (3) rehúsan a tratamiento preventivo.

Pacientes en categorías (C), (D), y (E) deben ser reevaluados como descrito para las categorías (A) y (B), pero sólo a 4, 8, y 12 meses.

3. Candidatos y procedimiento para la evaluación post-tratamiento: categoría (F)

(F) Comprende pacientes que tienen una prueba de tuberculina positiva, que tienen un cultivo de esputo negativo, y que haya sido tratado empíricamente por

una lesión en la radiografía del pecho que pudiera haber sido consistente con TB. Hay siempre una posibilidad que la lesión no sea por TB pero causado por alguna otra infección u enfermedad. Este problema puede verse cuando la lesión es una no calcificada segmental, consistente con obstrucción bronquial o agrandamiento mediastinal o hilar de los nódulos de causa desconocida.

En tales circunstancias, pacientes que no tienen ninguna respuesta a los medicamentos anti-TB, deben ser referidos a una clínica pulmonar para evaluación diagnóstica. Sin embargo, pacientes que no sean referidos o quien niega a evaluación adicional, debe ser reevaluado con una radiografía de pecho en un intervalo de 3 a 4 meses por 12 meses. Si la lesión aparenta progresar, se debe aunar esfuerzos para referir el paciente a una clínica pulmonar para evaluación y manejo subsiguiente.

4. Consideraciones especiales para los pacientes VIH seropositivos

Siempre que sea posible, cada paciente con TB VIH seropositivo en que ha sido tratado en una clínica del Programa de Tuberculosis, debe a su vez tener seguimiento en las clínicas de inmunología; aquellos que no se encuentran atendidos en estas clínicas deben ser orientados a ser registrados y evaluados en las mismas lo más pronto posible.

Luego de completar tratamiento para TB, los pacientes VIH seropositivos no deben seguirse en las clínicas de tuberculosis, a menos que pertenezcan a una de las categorías de (A)-(F). En cambio, su seguimiento médico debe ser en las clínicas de inmunología apropiadas. La base para esta política es

el hecho que la ocurrencia de una enfermedad respiratoria en el futuro probablemente es debido a una enfermedad de no tuberculosa que a TB. Cuando el tratamiento anti-TB es completado, los pacientes VIH seropositivos deben recibir un resumen de su tratamiento recibido en la clínica de Tuberculosis, para el médico responsable en la clínica de inmunología. La carta debe recomendar que los especímenes para esputos deban ser obtenidos para baciloscopías y cultivos si el paciente desarrolla signos y síntomas sugestivos de TB. También debe sugerir referencia a la Clínica del Tuberculosis para tratamiento si se evidencia recurrencia por TB. Pacientes VIH seropositivos que se niegan a registrarse en una clínica de inmunología también deben recibir un resumen, y se le debe orientar a que se reporten a una clínica de medicina general o a una sala de emergencia si desarrollaran síntomas recurrentes de enfermedad pulmonar.

5. El uso de Isoniacida luego de completar tratamiento con anti-TB

La política del Programa para el Control de la Tuberculosis es no usar una sola droga como profilaxis después de haber completado tratamiento de TB. Esta política incluye a los pacientes que sean VIH seropositivos.

VIII. CONTROL DE INFECCIÓN

- A. Aislamiento de “Acid Fast Bacilli” (AFB)
- B. Regreso al Trabajo o Escuela.
- C. Control de Infección en Clínicas o Centros de Tuberculosis, Neumología o Inmunología.

VIII. CONTROL DE INFECCIÓN

A. Aislamiento de ‘Acid Fast Bacilli’ (AFB)

La mayoría de los casos de TB pueden ser tratados en un ambiente no hospitalario. Sin embargo, muchos pacientes reciben parte de su tratamiento en un hospital bajo aislamiento AFB en una habitación con presión negativa. Todo paciente admitido a un hospital con sospecha de TB pulmonar o laríngea serán inicialmente asignados a una habitación de aislamiento AFB con presión negativa. (Aislamiento AFB es una habitación que tiene presión negativa con relación al pasillo y tiene 12 ó más cambios de aire por hora de los cuales 2 ó más son de aire fresco del exterior.)

1. TRANSFERENCIA A CUARTOS SIN PRESIÓN NEGATIVA

Pacientes serán transferidos de aislamiento AFB a otra habitación cuando demuestren mejoramiento clínico y bacteriológico al tratamiento anti-tuberculoso. Los siguientes criterios serán utilizados:

- Resolución de fiebre y tos
- Tratamiento actual con medicamentos adecuados según la susceptibilidad del organismo.
- Tres muestras de esputos de tres días consecutivos demuestren baciloscopías negativas.

La decisión para transferir un paciente de aislamiento AFB a otra habitación será del personal del hospital. El paciente será transferido a una habitación sólo o con otro paciente de TB que cumpla con el mismo criterio (no infeccioso) y tenga los organismos con la misma susceptibilidad. Muestras de esputo semanal serán necesarias.

Pacientes con organismos de TB resistentes a múltiples drogas (MDR) permanecerán en aislamiento AFB durante toda su hospitalización. Pacientes con organismos de TB susceptibles a todas las drogas que por alguna razón se hospitalice, se aislarán hasta que se determine cuán infeccioso es el paciente.

2. ALTA DEL HOSPITAL

Pacientes serán dados de alta del hospital cuando demuestren mejoramiento clínico y bacteriológico al tratamiento anti-tuberculoso. Con previa consulta al Departamento de Salud. Los criterios de alta incluyen todos los siguientes:

- Resolución de fiebre y tos
- Tratamiento actual con medicamentos adecuados según la susceptibilidad del organismo.
- Tres muestras de esputos en días consecutivos que demuestren baciloscopías negativas.
- Proveerle por lo menos tres días de tratamiento, **no dar de alta viernes.**
- Referirlo a la clínica pulmonar del Departamento de Salud que le corresponda, con copia del resumen de alta y copia de las enzimas hepáticas.

3. RESTRICCIONES SOBRE EL ALTA DEL HOSPITAL

Un paciente con baciloscopías positivas no puede ser dado de alta del hospital a un ambiente con las siguientes características:

- Un hogar donde puede infectar a otras personas, especialmente si residen niños, infantes o alguna persona inmunocomprometida.
- Centros de cuidado prolongado, albergue para deambulantes, **institución correccional, u otro**

hospital..

Aun después de 2 a 3 meses de tratamiento, algunos pacientes con TB pulmonar inicialmente con baciloscopías y cultivos positivos, continúan arrojando posiblemente micobacteria muerta. Por lo tanto, los esputos de estos pacientes pueden resultar como baciloscopías positivas con cultivos negativos.

Después del alta del hospital, muestras de esputo mensuales serán necesarias para estos pacientes hasta documentar tres muestras de esputo persistentemente negativa por cultivo y baciloscopías.

B. Regreso al Trabajo o Escuela

Los criterios para decidir cuando un paciente de TB categoría III y V puede regresar al trabajo o la escuela son en base de tres componentes:

- Las características del paciente (el paciente cumplirá con su tratamiento y seguirá instrucciones)
- Las características de la enfermedad (ej. TB susceptible o multirresistente, baciloscopías negativas o positivas, radiografía con cavidad o sin cavidad).
- Las características de su trabajo o escuela (trabaja o estudia con personas con alto riesgo de TB o trabaja sólo).
- Continuar el tratamiento en TOD hasta completar el régimen establecido.

1. PACIENTES SUSCEPTIBLES A TODAS LAS DROGAS

La mayoría de los pacientes de TB categoría III y V con organismos susceptibles pueden regresar al trabajo (excluyendo la escuela) al cumplir con los siguientes criterios:

- Resolución de fiebre y tos
- Tratamiento actual con medicamentos adecuados según la

susceptibilidad del organismo.

- Tres muestras de esputos de tres días consecutivos demuestren baciloscopías negativas.

Pacientes quienes estudian o trabajan en ciertos lugares tienen otros criterios.

2. PACIENTES CON ORGANISMOS RESISTENTES A MULTIPLES DROGAS (RMD)

Sin tener en cuenta el empleo, pacientes categoría III o V con TBRMD pulmonar podrán regresar al trabajo o a la escuela al cumplir con los siguientes criterios.

- Resolución de fiebre y tos
- Tratamiento actual con medicamentos adecuados según la susceptibilidad del organismo.
- Tres muestras de esputos de tres días consecutivos con baciloscopías negativas.
- Un cultivo negativo para *M. tuberculosis*.

Adicionalmente, continuará en terapia observada directa (TOD) hasta que complete su tratamiento.

3. PACIENTES EN AMBIENTES ESCOLARES O DE TRABAJO

Pacientes categoría III o V que estudian o trabajan con personas de alto riesgo de TB (con personas VIH, infantes, ancianos, prisiones, hospitales, escuelas) podrán regresar al trabajo al cumplir con los siguientes criterios.

- Resolución de fiebre y tos
- Tratamiento con medicamentos adecuados según la susceptibilidad del organismo. (Tiene que haber un resultado de susceptibilidad para pacientes con cultivos positivos).
- Tres muestras de esputos de tres días consecutivos demuestren baciloscopías negativas.

- Continuar el tratamiento en TOD hasta completar el régimen establecido.

C. Control de Infección en Clínicas o Centros de Tuberculosis, Neumología, o Inmunología

1. 'TRIAGE'

Todo paciente que entre a una clínica o centros de Tuberculosis, neumología o inmunología para evaluación diagnóstica o servicios clínicos deben ser evaluados inmediatamente para determinar la posibilidad de que este sea un paciente infeccioso con TB activa. Como parte de esta evaluación, los empleados:

- Determinarán inmediatamente si el paciente tiene síntomas de TB activa cuando llega a la clínica o al centro.
- Verificarán si el paciente tiene un récord previo.

-Es importante determinar si el paciente tiene un historial de no haber completado su tratamiento de TB. Aquellos que no hayan completado su tratamiento previamente serán considerados con sospecha de TB infecciosa (categoría V), pendiente a su evaluación médica. Medidas de control de infección se considerarán aunque el paciente no tenga síntomas.

2. MASCARAS Y PROTECCIÓN RESPIRATORIA AL PERSONAL

Cualquier individuo con tos recibirá una máscara y será orientado sobre su uso durante toda su visita. El uso de máscara también se iniciará para cualquier paciente identificado como posiblemente infeccioso, sea por historial previo o por síntomas reportados.

- La mayoría de las máscaras serán utilizadas, excepto las que tienen una válvula de escape (3M-9970).
- El personal proveerá instrucciones sobre su uso.
- Para reducir la incomodidad del paciente, se tomarán las medidas necesarias para limitar o disminuir el tiempo que el paciente estará en la clínica con una máscara.
- Pacientes que no pueden tolerar el uso de una máscara recibirán papel facial y serán instruidos a cubrirse la boca cuando tosa o estornude. Todo el personal mantendrá papel facial en su área de trabajo.
- El personal les recordará a los pacientes que se laven las manos después de toser.
- Letreros con instrucciones de cubrirse la boca al toser deberán ser colocados en todas las áreas de la clínica.

Médicos y otros que atienden al paciente en un cuarto de consulta decidirán utilizar protección respiratoria adecuada (Respirador de partículas tipo Technol PF95 y / o NIOSH N95) mientras el paciente esté presente en el cuarto. Para tomar esta decisión considerarán:

- Si el paciente está usando una máscara y continuará utilizándola durante la consulta, el riesgo de transmisión reduce.
- Si se sospecha que el paciente es infeccioso por su historial y/o síntomas, o si el paciente es RMD, el riesgo de transmisión es mayor.

El personal que atiende a un paciente aislado en un cuarto de inducción de esputo utilizará protección respiratoria personal adecuada.

3. AISLAMIENTO TEMPORERO

Toda persona identificada como posiblemente infecciosa tendrá que ser separada de otros pacientes mientras esperan por la evaluación clínica y diagnóstica y/o referida. Un cuarto de inducción de esputo será el área más adecuada para temporalmente aislar a los pacientes mientras esperan su turno.

- El personal le explicará al paciente las razones por su aislamiento o separación.
- Pacientes temporalmente aislados serán instruidos de mantener su máscara todo el tiempo. Personas que no puedan tolerar la máscara recibirán papel facial e instruidos de cubrirse la boca al toser.
- El personal que atiende a un paciente aislado en un cuarto de inducción de esputo utilizará protección respiratoria personal adecuada.
- Mientras el paciente espera en el cuarto de inducción de esputo se le tomará una muestra de esputo.
- El personal frecuentemente verificará que el paciente se mantiene aislado temporalmente, para asegurar que el paciente está cómodo y cumple con las normas de aislamiento.

IX. EVALUACIÓN Y MANEJO DE CONTACTOS

- A. Prioridades para la Evaluación de Contactos.
- B. Evaluación y Manejo Clínico de Contactos.
- C. Consideraciones Especiales para Infantes y Niños.
- D. Investigación para la búsqueda del Caso Índice.

IX. EVALUACIÓN Y MANEJO DE CONTACTOS

A. Prioridades para la Evaluación de Contactos

Contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar o laríngea con baciloscopías y cultivos positivos tienen más probabilidad a ser infectados con *M. tuberculosis* que los contactos de pacientes con baciloscopías negativas y cultivos negativos. Por lo tanto es necesario establecer unas prioridades a las evaluaciones de contactos dependiendo de las características de los casos sospechosos o confirmados y las características de los contactos. Por orden de prioridad un contacto debe ser evaluado si el caso índice tiene las siguientes características:

1. Baciloscopía positiva (TB categoría III o V pulmonar o laríngea).
2. Baciloscopía negativa con el cultivo *M. tuberculosis* (TB categoría III pulmonar o laríngea).
3. Baciloscopía negativa con cultivo negativo con radiografía cavitaria (TB categoría III o V pulmonar o laríngea).
4. Evidencia clínica de TB pulmonar sin muestras obtenidas antes de la iniciar al tratamiento (TB categoría III o V pulmonar y laríngea).

Adicionalmente una investigación de búsqueda del caso índice se realizará para niños menores de 5 años de edad con TB activa y en ciertas ocasiones para los que tengan una prueba de tuberculina positiva. El propósito de la investigación será encontrar el caso índice que infectó al niño.

Los contactos de pacientes con TB extrapulmonar se evaluarán solamente si el caso índice tiene TB concurrente

pulmonar o laríngea o es un niño menor de cinco años. Una evaluación de contacto no es necesaria para pacientes con solo TB extrapulmonar.



B. Evaluación y Manejo Clínico de Contactos

1. SINTOMAS

Todos los contactos serán evaluados por síntomas de TB. Contactos sintomáticos tendrán más prioridad que otros contactos.

- Personas sintomáticas consistente a TB y han tenido contacto cercano a una persona con baciloscopías positivas y cultivos positivos para *M. tuberculosis*, serán evaluadas inmediatamente para TB con una prueba de tuberculina, radiografía y muestras de esputo. En adicional se evaluará para TB extrapulmonar cuándo sea necesario.
- Contactos sintomáticos definitivos de TB (Pérdida de peso, tos persistente de por lo menos 3 semanas, fiebre, sudor nocturno), con o sin una radiografía, se iniciarán en tratamiento curativo (después de tomar muestras de esputo) mientras llegan los resultados bacteriológicos, al menos que existan otras causas para estos síntomas.
- Contactos asintomáticos de TB no recibirán tratamiento curativo o preventivo hasta que una evaluación

diagnóstica sea completada.

Tratamiento preventivo no se iniciará hasta que la posibilidad de TB activa sea descartada.

- Contactos sintomáticos serán clasificados como categoría V sin consideración de la radiografía o la reacción de la tuberculina.

2. TUBERCULINA INICIAL Y SEGUIMIENTO

Todos los contactos de un paciente con muestras positivas por baciloscopías o cultivo serán evaluados con una prueba de tuberculina (método Mantoux) para determinar infección, a menos que tengan una prueba positiva previamente documentada. Contactos con una prueba positiva previamente documentada se evaluarán con una radiografía solamente si tienen síntomas parecidos a TB.

- Si la prueba de tuberculina es negativa (induración de <5mm), el contacto se clasifica como categoría I, y la tuberculina se repetirá **12 semanas después del último contacto con el caso índice infeccioso.**

-Los siguientes contactos se iniciarán en tratamiento preventivo durante el periodo de las dos pruebas, aun cuando el resultado haya sido negativo:

- (1) contactos menores de 5 años;
- (2) contactos entre los 5 y 15 años, a la discreción del médico;
- (3) contactos con VIH positivo o alguna condición inmunosupresora;
- (4) contactos con altos factores de riesgo para el VIH quienes rehúsan la prueba de VIH.

Estos contactos recibirán una radiografía para asegurar que no tengan TB activa

antes de iniciar tratamiento preventivo.

- Si la induración es positiva ($\geq 5\text{mm}$), el contacto recibirá una radiografía.
 - Si la radiografía es normal, el contacto se clasificará como TB categoría II y se evaluará para tratamiento preventivo.
 - Si la radiografía es anormal, el contacto se clasificará como TB categoría V y se evaluará para la enfermedad activa.
- Si es imposible verificar información sobre una prueba de tuberculina positiva previa a un contacto, existen dos opciones:
 - (1) repetir la prueba de tuberculina
 - (2) realizar una radiografía

3. TUBERCULINA REPETIDA Y SEGUIMIENTO

Todos los contactos con una prueba de tuberculina negativa inicial recibirán una segunda prueba **12 semanas después del último contacto con el caso índice infeccioso.**

- Si la siguiente prueba de tuberculina es negativa (induración de <5mm) y el individuo ya no tiene contacto con el caso índice infeccioso:
 - Contactos inmunocompetentes no requieren seguimiento. Si se inició en tratamiento preventivo, este se discontinuará y se clasificarán categoría I.
 - Contactos cercanos, contactos con VIH o con factores de riesgo para el VIH recibirán el tratamiento preventivo completo, aun cuando la prueba de tuberculina haya sido negativa. Estos contactos se clasificarán como TB categoría I.

Si la siguiente prueba de tuberculina es negativa (induración de $\leq 5\text{mm}$) pero la persona continua en contacto con el caso índice infeccioso, este

continuará en tratamiento preventivo si:

- (1) Es menor de 5 años;
- (2) Tiene entre 5 a 15 años, a la discreción del médico;
- (3) Es VIH positivo o tiene una condición inmunosupresora;
- (4) Tiene factores de alto riesgo para el VIH y rehúsa la prueba del VIH.

-Toda persona que permanezca en contacto con un caso infeccioso de TB recibirá una prueba de tuberculina cada tres meses y una radiografía cuando sea necesario.

- Si la siguiente prueba de tuberculina es positiva (induración de >5mm), el contacto recibirá una radiografía (si todavía no se la han proveído).

-Si la radiografía es normal, el contacto se clasificará como TB categoría II y será evaluado para tratamiento preventivo.

-Si la radiografía es anormal, el contacto se clasificará como TB categoría V y será evaluado(a) para TB activa.

4. EVALUACIÓN DE CONTACTOS DE PACIENTES CON CONVERSIÓN DE CULTIVOS NEGATIVOS A POSITIVOS

En ciertas ocasiones, un paciente con TB activa convierte de cultivos positivos a cultivos negativos y regresan a tener cultivos positivos otra vez. Esto puede ocurrir si un paciente se pierde o discontinúa su tratamiento antes de completarlo, o si el tratamiento no fue suficiente porque el organismo era resistente a múltiples drogas.

- Si el caso índice regresa después de 3 meses o más y sus cultivos convirtieron de nuevo a cultivos

positivos o si el paciente se reactiva durante su tratamiento, una segunda entrevista e investigación de contactos se realizará para este periodo en consideración.

- Contactos de la investigación inicial serán evaluados otra vez por posible exposición.
- Nuevos contactos identificados serán evaluados.

C. Consideraciones Especiales para Infantes y Niños

Infantes y niños menores de 5 años que residen con un paciente con TB infecciosa serán separados del hogar hasta que se cumpla con una de las siguientes condiciones:

- El caso índice reciba medicamentos anti-tuberculosos y haya respondido al tratamiento adecuadamente (ej. Conversión de baciloscopías o mejoramiento de síntomas).
- El niño inició tratamiento preventivo.

1. TUBERCULINA INICIAL Y RADIOGRAFIAS PARA INFANTES

Todo contacto infante recibirá una prueba de tuberculina inicial y una radiografía posterior-anterior y lateral.

- Si la radiografía es normal, el infante iniciará tratamiento preventivo, aun cuando la prueba de la tuberculina sea negativa (induración de <5mm). Tratamiento con Isoniacida es el tratamiento preventivo para contactos a pacientes con tuberculosis susceptible a Isoniacida. ; Rifampicina es el tratamiento preventivo para pacientes con tuberculosis

resistente a Isoniacida pero susceptible a Rifampicina. Tratamiento preventivo con múltiples medicamentos será considerado para contactos infantes de pacientes (RMD) resistentes a Isoniacida y Rifampicina.

- Si la prueba inicial de tuberculina es positiva (induración $>5\text{mm}$), el infante completará por lo menos 9 meses de tratamiento preventivo.
- Si la prueba inicial de tuberculina es negativa ($<5\text{mm}$), la tuberculina y la radiografía posterior-anterior y lateral se repetirán al infante a los 6 meses de edad ó 12 semanas después de la última exposición al paciente infeccioso.
- Si la radiografía revela adenopatía hilar (con o sin infiltrados), el infante será hospitalizado para evaluación y tratamiento, aun cuando la prueba de la tuberculina sea negativa (induración de $<5\text{mm}$). Se tomarán aspirados gástricos en la mañana mientras el infante está en el hospital, y se iniciará en tratamiento curativo. El infante se considerará como TB categoría V. Consulta con neumología pediátrica es recomendable para el diagnóstico e investigar la causa de la adenopatía hilar y/o mediastino.

2. TUBERCULINA REPETIDA Y RADIOGRAFIA PARA INFANTES

Todo contacto infante con una tuberculina negativa recibirá otra prueba de tuberculina y una radiografía posterior-anterior y lateral a los 6 meses

de edad y 12 meses después de su último contacto con el caso índice infeccioso.

- Si la siguiente tuberculina es positiva (induración de $\geq 5\text{mm}$) y la radiografía es normal, el tratamiento preventivo continuará por un total de 9 meses.
- Si la tuberculina es negativa (induración de $<5\text{mm}$) y la radiografía es normal, el tratamiento preventivo se puede descontinuar si el caso índice está recibiendo tratamiento adecuado y tiene cultivos negativos consecutivos. Si el caso índice tiene cultivos positivos, el tratamiento preventivo continuará por lo menos 3 meses después que los cultivos del caso índice tenga cultivos negativos. También, si el contacto es menor de 6 meses de edad, el tratamiento preventivo completo se considerará cuando el caso índice haya tenido cavidades en la radiografía.
- Si la radiografía revela adenopatía hilar (con o sin infiltrados), el infante será hospitalizado para evaluación y tratamiento, aun cuando la tuberculina sea negativa (induración de $<5\text{mm}$). Se tomarán aspirados gástricos en la mañana mientras el infante está en el hospital, y se iniciará en tratamiento curativo. El infante se considerará como TB categoría V. Consulta con neumología pediátrica es recomendable para el diagnóstico e investigar la causa de la adenopatía hilar o mediastinal.

D. Investigación para la Búsqueda del Caso Índice

Cuando un menor de 15 años de edad es diagnosticado con TB activa, una investigación (caso índice y/o contactos) se realizará basándose en las

circunstancias específicas de la enfermedad del niño(a).

Todo paciente menor de 5 años de edad con una prueba de tuberculina positiva (aun cuando no sea TB activa), será reportado al Programa para el Control de Tuberculosis y se realizará una investigación de contactos y búsqueda del caso índice.

El caso índice usualmente se encuentra en el hogar o es un adulto con quien el niño(a) a compartido frecuentemente (ej. niñera, familiares).

Cualquier persona con sospecha de ser el caso índice y demuestre síntomas de TB será evaluada para la enfermedad, incluyendo una prueba de tuberculina, radiografía y muestras de esputo de tres días consecutivos.

X. OTROS PROTOCOLOS

A. Vigilancia Activa por:

1. Técnicos de Epidemiología y Manejadores de Casos por Regiones

- a. Visitas a Laboratorios**
- b. Visitas a Laboratorios de Referencia**
- c. Visitas a Hospitales**
- d. Visitas a Farmacias**
- e. Visitas a Otras Clínicas**
- f. Visitas a Salud Correccional**
- g. Referidos a Clínicas**
- h. Visitas a Médicos Privados**
- i. Informe de Vigilancia Activa**

2. Coordinador(a) Área Metropolitana

- a. Visitas a Laboratorios y Hospitales**
- b. Pareo**
- c. Directorio de Facilidades Asignadas**

X. OTROS PROTOCOLOS

A. Vigilancia Activa

A pesar de la existencia de la ley #81 del 1912 sobre el reporte de caso de Tuberculosis y la orden Administrativa Núm. 177 (www.salud.gov.pr), la notificación rápida de casos sigue constituyendo un importante reto de Salud Pública en Puerto Rico. Como parte de la estrategia que asegura la identificación y reporte de todos los casos sospechosos y confirmados de Tuberculosis se recomienda establecer una ‘Vigilancia Activa’. Vigilancia se define como ‘sistema mediante el cual se hace búsqueda intencionada de los casos con el propósito de identificar un caso que no hubiera sido reportado o notificado. Este procedimiento pretende aportar unas pautas claras y actualizar las normas establecidas sobre actividades necesarias tanto en la oficina central de TB, como en Centro Médico y las regiones de salud.

1. TÉCNICOS DE EPIDEMIOLOGIA Y MANEJADORES DE CASOS POR REGIONES

La prioridad de los Técnicos de Epidemiología o Manejadores de Casos de las regiones es estar enfocado mayormente en asegurar la identificación de todos los casos desde su inicio y dar seguimiento mensualmente en su área de trabajo. La reglamentación establecida exige que todos los casos sospechosos o confirmados con TB deben ser reportados dentro de 24 horas. Esto aplica tanto a los proveedores médicos como a los técnicos y manejadores que laboran en el Programa para el Control de la Tuberculosis.

a. Visitas a Laboratorios

Los técnico epidemiología o manejador de las regiones visitará semanalmente el laboratorio de sus hospitales asignados para identificar todo paciente con baciloscopías positivas o cultivos *M. tuberculosis* y asegurará que toda susceptibilidad sea reportada. Esta persona constantemente comparará los pacientes reportados a los pacientes con muestras positivas identificadas en el laboratorio.

b. Visitas a Laboratorios de Referencia

Los técnicos epidemiología o manejadores visitarán los laboratorios de referencia de acuerdo a la incidencia de casos reportados o según discutido con los coordinadores de campo. Estas visitas serán iguales en los de sus hospitales pertinentes para asegurar que todo paciente sea reportado.

c. Visitas a Hospitales

Los técnicos epidemiología o manejadores visitarán todos los hospitales públicos y privados (entiéndase los cuartos de aislamiento y enfermeras de control de infección) de acuerdo a la incidencia de casos reportados o según discutido con los coordinadores de campo, para asegurar que los casos sean reportados (como mínimo dos veces a la semana). El paciente será entrevistado dentro de 3 días laborables después de ser identificado para asegurar la identificación y evaluación de los contactos. El reporte de caso o sospechoso será entregado tan pronto el paciente llene el criterio de caso o sospechoso (esto debe ser dentro de 48 horas de ser identificado).

La investigación de contacto será iniciada dentro de 48 horas de ser

entrevistado el paciente.

d. Visitas a Farmacias

El técnico epidemiología o manejador visitará la farmacia central de su hospital correspondiente para asegurar la identificación de todo paciente iniciado en dos o más drogas antituberculosas.

e. Visitas a Otras Clínicas

El técnico epidemiología o manejador visitará y mantendrá una vigilancia activa en toda clínica ambulatoria de su área que provea servicios médicos a pacientes con TB. Las clínicas incluyen: clínicas de inmunología, neumología, médicos primarios, C.L.E.T.S., A.S.S.M.C.A., clínicas del Fondo del Seguro de Estado y cualquier otra clínica asignada por el Director del Programa o el Coordinador de Campo.

f. Visitas a Salud Correccional

El técnico epidemiología o manejador se reunirá con la enfermera epidemióloga regional de salud correccional mensualmente para asegurar reportes mensuales de casos y sospechosos, informes de contactos y de tratamiento para infección latente en pacientes confinados.

g. Referidos a Clínicas

Además de asegurar un informe al nivel central el técnico de epidemiología o manejador de caso referirá por escrito todos los informes de casos o de contactos a las clínicas correspondientes.

h. Visitas a Médicos Privados

El técnico de epidemiología o manejador visitará y mantendrá una vigilancia activa en toda oficina médica privada de su área que provea servicios a pacientes con TB (por ejemplo oficinas de neumólogos, infectólogos o médicos

primarios). El técnico o manejador mantendrá un listado actualizado de los médicos de su área de trabajo, incluyendo dirección y teléfono y este será enviados al nivel central semestralmente.

i. Informe de Vigilancia Activa

Diariamente el técnico epidemiología o manejador de casos completará un informe de sus actividades relacionadas a vigilancia activa. Este informe se entregará al Coordinador de Campo mensualmente.

2. COORDINADOR AREA METRO

La prioridad del coordinador asignado al área metropolitana, epidemiología o manejador asignado a Centro Médico es estar enfocado mayormente en asegurar la identificación de todos los casos desde su inicio y dar seguimiento semanal en su área de trabajo. La reglamentación establecida exige que todos los casos sospechosos o confirmados con TB deben ser reportados dentro de 24 horas. Esto aplica tanto a los proveedores médicos como a los técnicos y manejadores que laboran en el Programa para el Control de la Tuberculosis.

a. Visitas a Laboratorios

El técnico de epidemiología o manejador asignado a Centro Médico visitará diariamente al laboratorio del estado para identificar todo paciente con baciloscopías positivas o cultivos *M. tuberculosis* y asegurará que toda susceptibilidad sea reportada. Este comparará las muestras reportadas a las identificadas en el laboratorio. El técnico y/o manejador también visitará el laboratorio de Veterano por lo menos semanalmente con el mismo propósito antes descrito.

b. Visitas a Hospitales

El técnico de epidemiología o manejador visitará todos los hospitales de Centro Médico (entiéndase los cuartos de aislamiento y enfermeras de Control de Infección) cuantas veces sea necesario para asegurar que los casos sean reportados (como mínimo, dos veces a la semana). El paciente será entrevistado dentro de 3 días laborables después de ser identificado para asegurar la identificación y evaluación de los contactos. El reporte de caso o sospechoso será entregado tan pronto el paciente llene el criterio de caso o sospechoso (esto debe ser dentro de 48 horas de ser identificado). Un informe de contacto será referido dentro de 48 horas de ser entrevistado el paciente. Los hospitales asignados al técnico o manejador de Centro Médico incluyen: Veterano, Municipal, Universitario, Pediátrico, Industrial, Oncológico, Cardiovascular. Hospitales privados del área metropolitana o cualquier otro hospital asignado por el Director de Programa de TB o el Coordinador de Campo.

c. Visitas a Clínicas

El técnico de epidemiología o manejador visitará y mantendrá una vigilancia activa en toda clínica ambulatoria de Centro Médico que provea servicios médicos a pacientes con TB. Este Técnico asegurará que cada clínica bajo su área de trabajo tenga copia del informe de TOD de sus pacientes. Las clínicas incluyen: ASEM, Proyecto A.C.T.U., Casa de Salud, C.L.E.T.S., A.S.S.M.C.A., clínicas de inmunología, neumología, médicos primarios, Fondo del Seguro de Estado, Albergue Santo Cristo de la Salud y cualquier otra clínica asignada por el Director del Programa TB o el Coordinador de

Campo.

d. Referidos a Clínicas

Además de asegurar un informe al nivel central el técnico de epidemiología asignado al Centro Médico enviará copia de todos los informes de casos, informes de contactos, informes de TOD, contratos de TOD y referidos de TOD a las clínicas correspondientes.

e. Visitas a Farmacia

Semanalmente el técnico de epidemiología o manejador visitará la farmacia central de Centro Médico y hospitales privados para asegurar la identificación de todo paciente iniciado en dos o más drogas antituberculosas.

f. Informe de Vigilancia Activa

Diariamente el técnico de epidemiología o manejador de casos completará un informe de sus actividades relacionadas a vigilancia activa. Este informe se entregará al Coordinador de Campo mensualmente.

3. OFICINA CENTRAL DE TUBERCULOSIS

Referidos

La oficinista dactilógrafa mantendrá un registro a nivel central de todos los reportes o referidos enviados a las diferentes clínicas (**Anejo B**). Estos tendrán fechas límite de no más de 30 días para ser investigados y entregados. Al menos uno de los siguientes criterios serán considerados en el momento de referir un paciente no reportado al manejador o el técnico de epidemiología.

- Baciloscopía positiva
- Cultivo *M. tuberculosis*
- Susceptibilidad
- Reporte de Oficina Privada
- Reporte de otro país
- Reporte "Class B-1 o B-2"

Immigrant or Refugee" del Programa de Cuarentena

- Referido entre regiones
- Investigaciones de contactos entre regiones
- Certificados de Defunción
- Referidos de VIH

Este referido (**Anejo C**) será anotado en el registro, enviado a la región correspondiente, y copia se mantendrá en nivel central en un archivo por clínica. Cada mes el Coordinador de Campo asegurarán que cada técnico de epidemiología o manejador entregue un informe correspondiente al referido asignado.

a. Visitas a Laboratorios y Hospitales

Para asegurar un control de calidad en la vigilancia de los laboratorios, el Coordinador de Campo visitará cada seis meses a todos los laboratorios de referencia de TB (incluyendo al laboratorio del estado) y solicitarán un listado de pacientes con baciloscopías o cultivos *M. tuberculosis*, positivos. Además visitarán todos los hospitales o clínicas que proveen servicios a pacientes con Tuberculosis y solicitarán un listado de todos los pacientes reportados como sospechosos o confirmados. Estos listados serán comparados al registro de casos del nivel central. Con relación a los laboratorios de referencia externos (Lab. Corp, Smithkline, Corning Nichols), el Asesor Federal llamará a todos estos laboratorios cada seis meses con el mismo propósito antes descrito para laboratorios.

b. Pareo

Para asegurar un control de calidad, cada seis meses la epidemióloga del programa

realizará un pareo de los casos reportados con diagnóstico de TB activa, en el registro de VIH y el registro demográfico (entiéndase causa primaria o secundaria de muerte) con el registro de TB. Cualquier caso no reportado será referido al área donde el paciente fue diagnosticado para investigar si es un caso de TB con criterio para reportar al CDC y realizar una investigación de sus contactos. Esta entregará un resumen de sus hallazgos sobre el pareo cada seis meses al Director del Programa de TB.

c. Directorio de Facilidades Asignadas

Las listas que incluyen las personas designadas a los hospitales de mayor volumen de pacientes con tuberculosis y laboratorios donde se procesan muestras de tuberculosis en números significativos serán revisadas anualmente. Estas facilidades serán asignadas para vigilancia por el Director del Programa de TB o el Coordinador de Campo. Este listado puede variar de acuerdo a los casos reportados o el volumen de muestras positivas.

XI. ANEJOS

- Glosario
- Anejo 5
- Anejo 6
- Anejo 7
- Anejo 8
- Anejo 9
- Anejo 10
- Anejo 11
- Interacción de medicamentos con el uso de Rifampicina
- Clasificación Internacional de Tuberculosis
- Tabla Medicamentos de Primera Línea
- Tabla Medicamentos de Segunda Línea
- Directorio de las Clínicas de Tuberculosis

GLOSARIO

AFB	- Bacilo Ácido Alcohol Resistente
ANA	- anticuerpo antinuclear
BCG	- vacuna contra la tuberculosis (Bacille Calmete-Guérin)
BPF	- Fístula Bronco-pleural
CHF	- Fallo cardiaco congestivo
CXR	- radiografía de tórax
DIC	- Coagulación Intracelular Diseminada
EMB	- Ethambutol
INH	- Isoniacida
LFT	- Pruebas de función hepática
MAI	- Mycobacterium Avium Intracelular
PAS	- Ácido Paramino-salicílico
PCTB	- Programa Control Tuberculosis
PPD	- prueba de tuberculina (Derivado de Proteína Purificada)
PZA	- Pirazinamida
RIF	- Rifampicina
SLE	- Lupus Eritematoso Sistémico
STM	- Estreptomicina
TBRMD	- tuberculosis resistente a múltiples drogas
TOD	- terapia observada directa
TODIL	- terapia observada directa para infección latente
TST	- prueba de tuberculina
VIH	- virus de inmunodeficiencia humana

Anejo 5: Escala de Rango Basado en Evidencia

Rango / Fuerza de la Recomendación

- A = Preferida
- B = Alternativa aceptable
- C = Ofrecer cuando no puede usarse A ó B
- D = No ofrecer generalmente
- E = Nunca ofrecer

Calidad de la Evidencia de Apoyo

- I = Ensayos clínicos aleatorios
- II = Ensayos clínicos no aleatorios
- III = Opinión de expertos

Anejo 6: Tratamiento para tuberculosis cultivos positivos y susceptibilidad a droga

Fase Inicial		Fase de Continuación		Duración Total y Dosis ¹
Drogas	Intervalos y Dosis Duración Mínima	Drogas	Intervalos y Dosis Duración Mínima	(duración mínima)
Régimen 1 Isoniacida Rifampin Pyrazinamida Etambutol	7 días a la semana ² 56 dosis (8 semanas)	Isoniacida / Rifampin Isoniacida / Rifampin Isoniacida / Rifapentin ³	7 días a la semana ² 126 dosis (18 semanas) 2 días a la semana 36 dosis (18 semanas) 1 Día a la semana 18 dosis (18 semanas)	182 (26 semanas) 92 (26 semanas) 74 (26 semanas)
Régimen 2 Isoniacida Rifampin Pyrazinamida Etambutol	7 días a la semana, 14 dosis ² (2 semanas) LUEGO 2 días a la semana, 12 dosis (6 semanas)	Isoniacida / Rifampin Isoniacida / Rifapentin ³	2 días a la semana 36 dosis (18 semanas) 1 Día a la semana 18 dosis (18 semanas)	62 (26 semanas) 44 (26 semanas)
Régimen 3 Isoniacida Rifampin Pyrazinamida Etambutol	3 días a la semana 24 dosis (8 semanas)	Isoniacida / Rifampin	3 días a la semana 54 dosis (18 semanas)	78 (26 semanas)
Régimen 4 Isoniacida Rifampin Etambutol	7 días a la semana ² 56 dosis (8 semanas)	Isoniacida / Rifampin Isoniacida / Rifampin	7 días a la semana ² 196 dosis (28 semanas) 2 días a la semana 56 dosis (28 semanas)	252 (36 semanas) 112 (36 semanas)

¹ Pacientes con cavidades en la radiografía inicial y cultivos positivos al completar 2 meses de terapia deben recibir una fase de continuación de 7 meses (28 semanas; 196 dosis[diaria] o 56 dosis[2 veces en semana] (régimen total de 9 meses).

² Cuando se usa TOD, las drogas se pueden dar 5 días por semana y ajustar el número de dosis. Aunque no hay estudios que comparen 5 y 7 dosis diarias, no hay razón para no pensar que sea efectiva.

³ Debe de ser solo utilizado en pacientes VIH-Negativo que tienen cultivos de esputo negativos al termino de haber completado los 2 meses de terapia y que no tiene cavidad en la placa inicial.

Anejo 7: Tratamiento de TB Pulmonar con Cultivos Positivos Esquema con Rango A-1 (VIH Negativo)

Fase Inicial

2 meses - I R P E diarios (56 dosis, 8 semanas) o
2 meses - I R P E 5x/ semana (40 dosis, 8 semanas)

Fase de Continuación

4 meses - I R diarios (126 dosis, 18 semanas) o
4 meses - I R 5x/ semana (90 dosis, 18 semanas) o
4 meses - I R 2x/ semana (36 dosis, 18 semanas)

Anejo 8: Tratamiento de TB Pulmonar con Cultivos Positivos Esquema con Rango A – II (VIH Negativo)

FASE INICIAL

- 2 semanas - I R P E diarios (14 dosis), luego
6 semanas - I R P E 2x/ semana (12 dosis) o
- 3 semanas - I R P E 5x/ semana (15 dosis), luego
5 semanas - I R P E 2x/ semana (15 dosis)

FASE CONTINUACION (DOT Necesario)

- * 4 meses - I R 2x/ semana (36 dosis, 18 sem.)
- * 4 meses - I Rp 1x/ semana (18 dosis, 18 sem.))B-1)

Limitado a pacientes con cultivos neg., TB no - cavitaria

Anejo 9: Guías para el Tratamiento de Tuberculosis Extra-Pulmonar y uso Adjunto de Corticosteroides.

Sitio de Tuberculosis	Tiempo de Terapia	Rango / Evidencia	Terapia Adjuntiva Corticoesteroide	Rango para el uso corticosteroides
Nódulo Linfático	6 meses	A I	NO SE RECOMIENDA	D III
Hueso y articulaciones	6 meses	A I	NO SE RECOMIENDA	D III
Pleural	6 meses	A II	NO SE RECOMIENDA	D I
Pericarditis	6 meses	A II	FUERTEMENTE RECOMENDADA	A I
CNS Tuberculosis incluyendo Meningitis	9 a 12 meses	B II	FUERTEMENTE RECOMENDADA	A I
Enfermedad Diseminada	6 meses	A II	NO SE RECOMIENDA	D III
Genitourinaria	6 meses	A II	NO SE RECOMIENDA	D III
Peritoneal	6 meses	A II	NO SE RECOMIENDA	D III

Anejo 10: Frecuencia de Dosis Recomendada para Pacientes Adultos que reciben Hemodiálisis o con Función Renal Reducida

Medicamento	¿Cambio en frecuencia de administración?	Dosis y frecuencia recomendada para pacientes que reciben hemodiálisis o para pacientes con “creatinina” <30 ml / min.
Isoniacida	No cambio	300 mg diarios ó 900 mg 3 veces en semana
Rifampin	No cambio	600 mg diarios ó 600 mg 3 veces en semana
Pyrazinamida	Sí	25-35 mg / Kg. / dosis 3 veces en semana (no diario)
Etambutol	Sí	15-25 mg / Kg. / dosis 3 veces en semana (no diario)
Levofloxacin	Sí	750-1000 mg / dosis 3 veces en semana (no diario)
Cicloserina	Sí	250 mg diario, ó 500 mg / dosis 3 veces en semana* (no diario)
Etionamida	No cambio	250-500 mg / dosis diaria
PAS	No cambio	4 gm / dosis 2 veces al día
Estreptomicina	Sí	12-15 mg / Kg. / dosis 2 ó 3 veces en semana (no diario)
Capreomicina	Sí	12-15 mg / Kg. / dosis 2 ó 3 veces en semana (no diario)
Kanamicina	Sí	12-15 mg / Kg. / dosis 2 ó 3 veces en semana (no diario)
Amikacin	Sí	12-15 mg / Kg. / dosis 2 ó 3 veces en semana (no diario)

* La dosis diaria de 250 mg en pacientes selectos requiere más estudio. Monitoree para efectos de CNS.

Anejo 11: Manejo de tratamiento de tuberculosis resistente a drogas

Patrón de Resistencia a Drogas	Régimen Sugerido	Duración de Tratamiento	Comentarios
INH (± SM)	RIF, PZA, EMB ó RIF, PZA, I.A. ± FQN	6 meses	En los regímenes intermitentes de 6 meses han dado ≥ 95% promedio de éxito sin importar la resistencia a INH. Agentes Inyectables (IA), como la estreptomycin, eran un poco mas activas que el EMB en estos intentos. En casos de resistencia a SM, se puede emplear amikacin, kanamycin o capreomycin. Fluoroquinolones (FQN) no fueron empleados en estudios BMR, pero deben fortalecer el régimen para pacientes con enfermedad más extensiva. Para proveer un margen suficiente de seguridad, los agentes orales (adicionales a RIF) deberán ser continuados mas allá de los primeros 2 meses con RIF y por lo menos un agente activo adicional que se ha dado a través de 6 meses. La INH deberá detenerse en casos de mono-resistencia a INH.
INH y PZA	RIF, EMB	12 meses	Puede ser usados RIF y EMB por 12 meses
INH y RIF (±SM)	FQN, PZA, EMB, I.A. ± agente alterno	18 a 24 meses (para conversión de cultivo)	En estos casos, se necesita un tratamiento extendido para disminuir el riesgo de recaída. En casos extensos, el uso de un agente adicional ("agentes alternos") puede ser prudente para disminuir el riesgo de fallo y adquirir una resistencia mas en las drogas. Cirugía reseccional podría ser apropiada.
INH y RIF (±SM) y EMB o PZA	FQN (EMB o PZA si activo) I.A. y dos agentes alternos	24 meses	Use los medicamentos de primera línea para los que haya susceptibilidad. Añada 2 o más medicamentos alternos en caso de enfermedad extendida. Se puede considerar cirugía.
RIF	INH, PZA, EMB, FQN, ± I.A.	9 a 12 meses	Un régimen de tres veces en semana de INH, PZA y SM es efectivo. Sin embargo, el uso extendido de un medicamento inyectable quizás no sea factible. Un régimen oral por 12 meses debe ser efectivo. Pero, para una enfermedad mas extensa o para acortar la duración, un medicamento inyectable puede ser añadido en los primeros dos meses de terapia.
RIF	INH, PZA (por dos meses), EMB	18 meses	INH y EMB pueden ser administrados con PZA incluido en los primeros dos meses.

Leyenda

FQN = Fluoroquinolone; mas experiencia envuelve Ofloxacin, Levofloxacin o Ciprofloxacina.
 I.A. = Agente inyectable; puede incluir aminoglycosides (streptomycin, amikacin o kanamycin) o el polypetido, capreomycin.
 Agentes Alternos = Etionamida, Cicloserina, acido para-aminosalicylico, amoxicillin/clavulanate, linezolid.

Interacción de medicamentos con el uso de Rifampicina

Tipo de Droga	Drogas que su concentración son substancialmente disminuidas por las ryfamicinas	Comentarios
Anti-infectivos	VIH-I Inhibidores de proteasa (Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, amprenavir, Ritonavir, topinavir / Ritonavir)	Puede ser usado con Rifabutin (podría necesitar ajuste de dosis). Ritonavir, solo (400-600 mg 2 veces al día) o en combinación con Saquinovir, podría ser usado con Rifampin probablemente.
	NNRTI Delavirdina Nevirapina Efavirenz	Delavirdina no debe de ser usada con rifamicina. Dosis de nevirapina y efarivenz deben de ser aumentadas si se dan con Rifampin. No se debe aumentar la dosis si se dan con Rifabutin.
	Antibióticos Macrolicos (clarithromycin, erithromycin)	Azythromicina no tiene ninguna interacción significativa con las rifampicinas.
	Doxycyclina	Podría requerir uso de una droga alterna o combinación de drogas.
	Agentes Anti hongos Azole (ketoconazole, itraconazole) Atovaquone	Disminuye la concentración al usar RIF. Considere forma alterna de tratamiento o profilaxis con Pneumocystis carinii.
	Cloramfenicol Mefloquine	Considere un antibiótico alterno Considere una forma alterna a profilaxis de malaria.
Terapia de Hormonas	Ethinylestradiol, norethirndrone	Mujeres con potencial de reproducción en contraceptivos orales deben ser aconsejadas en añadir un método de barrera cuando estén en rifampicinas.
	Tamoxifen Levothyroxina	Puede requerir terapia alterna Recomendado el monitoreo en suero TSH, podría requerir un incremento en la dosis de Lovothyroxina.
Narcóticos	Metadona	Uso de Rifampin podría requerir aumentar la dosis de metadona. No muy frecuentemente el Rifabutin podría disminuir el efecto de la Metadona.
Anticuagulantes	Warfarin	Monitorear del tiempo de prothrombin, puede requerir aumentar la dosis 2 ó 3 veces.
Agentes Inmunosupresivos	Cyclosporine, tracolimus Corticosteroides	Rifabutin podría permitir uso concomitante de cyclosporine y una rifamicina. Monitoreo clínico, puede requerir aumento en dosis 2 ó 3 veces.
Anticonvulsantes	Phenytoin, Iamotrigine	Se recomienda monitoreo de droga terapéutica, podría requerir un aumento en dosis.

Agentes Cardiovasculares	Verapamil, nifedipine, diltiazem ²	Monitoreo clínico recomendado, puede requerir cambios a una droga alterna.
	Propranolol, metoprolol	Monitoreo clínico recomendado, puede requerir aumento en dosis o cambio a una droga alterna.
	Enalapril, losartan	Monitoreo Clínico; podría requerir aumento en dosis o cambio a una droga alterna.
	Digoxin (entre pacientes con insuficiencia renal), digitoxin	Se recomienda monitoreo terapéutico de droga; podría requerir un aumento en dosis.
	Quinidine	Se recomienda monitoreo terapéutico de droga; podría requerir un aumento en dosis.
	Mexilitine, tocainide, propafenone	Monitoreo clínico recomendado, puede requerir cambios a una droga alterna.
Theophylline	Theophylline	Se recomienda monitoreo terapéutico de droga; podría requerir un aumento en dosis.
Sulfonilurea hypoglicemicas	Tolbutamide, chlorpropamide, glyburide, glimepiride, repaglinide	Monitorear glucosa en la sangre; podría requerir aumento en dosis o cambio a una droga alterna.
Hypolipidemics	Simvastatin, fluvastatin	Monitorear efecto hypolipidémico; podría requerir uso de droga alterna
Drogas Psycotropicas	Nortriptyline	Monitoreo terapéutico de droga; podría requerir aumento en dosis o cambio a una droga alterna.
	Haloperidol, quetiapine	Monitoreo Clínico; podría requerir aumento en dosis o cambio a una droga alterna.
	Benzodiazepines (e.g. diazepam, triazolam), Zolpidem, buspirone	Monitoreo Clínico; podría requerir aumento en dosis o cambio a una droga alterna.

² Una interacción similar se predice para felodipine y nisoldipin

**DEPARTAMENTO DE SALUD DE PUERTO RICO
PROGRAMA CONTROL TUBERCULOSIS
OCASET**

**POLÍTICA Y PROCEDIMIENTO
ADMISIÓN DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS
DE DIFÍCIL CUMPLIMIENTO**

POLÍTICA: Cualquier paciente con diagnóstico de Tuberculosis activa o sospecha, que represente un riesgo de transmisión en la comunidad y que no cumpla con su tratamiento será ingresado a un hospital de su área por orden de un tribunal.

PROPÓSITO: Reducir el riesgo de transmisión en la comunidad mediante el aislamiento hospitalario de los pacientes con TB activa o sospecha, que no cumplan con su tratamiento, hasta tanto negativisen sus cultivos.

PROCEDIMIENTO:

1. El equipo de trabajo de la clínica de TB iniciará los procedimientos para ordenes judiciales para aquellos pacientes que:
 - a. Continúen con bacteriología positivas por más de dos (2) meses consecutivos
 - i. Que no cumplan con TOD (tres meses consecutivos con el 60 % o menos de cumplimiento)
 - ii. Que no asistan a las citas médicas (2 citas consecutivas)
 - iii. Que tengan un historial de fuga del hospital
2. El médico o delegado de la clínica de TB notificará al Programa de TB nivel central sobre el inicio de la solicitud del proceso judicial. El Programa Control TB- nivel central proveerá cualquier información adicional disponible.
3. El manejador o técnico a cargo del paciente solicitará al tribunal orden de ingreso inmediato al hospital de su área, con los siguientes documentos:
 - a. Calendario de TOD
 - b. Registro de citas médicas
 - c. Resultados de radiografías
 - d. Resultados bacteriológicos positivos
 - e. Evidencia de resistencia a multiples drogas anti-tuberculosas
 - f. Documentación de esfuerzos realizados por el personal de la clínica para que el paciente cumpla con su tratamiento
4. El manejador o técnico del centro de TB preparará la siguiente información del paciente:

- a. Datos personales del paciente
 - nombre
 - dirección y teléfono
 - fecha de nacimiento
 - número de seguro social
 - plan médico
 - b. Datos sociales
 - deambulante
 - usuario a sustancias controladas
 - alcohólico
 - cualquier otro factor de riesgo
5. El médico de la clínica de TB preparará el informe médico:
 - a. Historial y examen médico
 - b. Lista de medicamentos utilizados con sus dosis
 - c. Lista de otros medicamentos que este utilizando
 - d. Identificación de otras condiciones médicas y tratamiento establecido
 6. El manejador o técnico hará los arreglos necesarios para la transportación del paciente en ambulancia o en vehículo privado por familiares. **Bajo ninguna circunstancia un paciente diagnosticado con TB, debe ser trasladado en transporte público.**
 7. El manejador o técnico del paciente se asegurará que la admisión sea de carácter de urgencia y que el paciente no permanezca mas de cuatro horas en la sala de emergencia.
 8. El manejador o técnico a cargo del caso será responsable de notificar al nivel central el médico responsable por el paciente hospitalizado y de coordinar la discusión del caso cada dos semanas, hasta que el paciente sea dado de alta, entre nivel central y el médico a cargo.
 9. El manejador o técnico será responsable de asegurar plan de alta para el seguimiento del paciente.

Instrucciones a Cliente con Conversión de Prueba de Tuberculina

1. Debe guardar copia del resultado de su Prueba de Tuberculina.
2. Se le referirá a Rayos-X para realizar placa de pecho.
3. Cuando obtenga el resultado de la placa de pecho, debe llevarlo a la unidad de Salud Pública de Río Piedras o a la Clínica Pulmonar que le corresponda.
4. Usted será evaluado por un médico en la clínica pulmonar que le corresponde y se le comenzará un tratamiento preventivo el cual durará de 6 a 9 meses y será monitoreado por el Departamento de Salud.
5. Usted debe notificar al médico de la clínica pulmonar si ha estado en contacto con alguna persona que tenga tuberculosis.
6. También debe notificarle si ha presentado algunos de los siguientes síntomas: fiebre, tos, expectoraciones con sangre, escalofríos, sudores nocturnos, cansancio, pérdida de peso y pérdida de apetito.
7. Es importante completar el tratamiento de infección para evitar que usted desarrolle la enfermedad de tuberculosis en cualquier momento en el futuro.
8. Notificar al médico cualquier reacción del medicamento.
9. Si tiene dudas, puede comunicarse con **Maritza Ronda, RN** al Programa Control de Tuberculosis a los siguientes teléfonos: **(787) 765-2929 ext. 3861**

Planificación de Alta de Paciente con Diagnóstico de Tuberculosis

1. Paciente debe tener 3 muestras de AFB negativas para poder ser dado de alta.
2. Notifique a Oficina Programa Control de Infecciones del hospital correspondiente con 48 horas de anticipación.
3. Si el paciente es dado de alta en fines de semana o en periodo de días festivos, el hospital deberá proveer por lo menos dos días de tratamiento.
4. Indique a su paciente que asista el próximo día laborable en ayunas a la clínica pulmonar del Departamento de Salud que le corresponda.
5. Indique al paciente debe llevar a la clínica copia de su resumen de alta y las ultimas encimas hepáticas.
6. El médico deberá llenar la forma que provee el Programa de Control de Tuberculosis para el contrato y referido de Terapia Observada Directa.
7. Si tiene dudas y/o desea discutir el seguimiento de su paciente, comuníquese con:

Maritza Ronda, RN
Programa Control de Tuberculosis
Tel. (787) 765-2929 ext. 3861

INSTRUCCIONES A PACIENTES CON SOSPECHA O DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS

1. Si está hospitalizado con sospecha o diagnóstico de tuberculosis, escuche las instrucciones que le brinda su Médico y el personal de la salud.
2. Personal de Control de Infecciones del hospital y el departamento de salud Programa Control de Tuberculosis lo visitaran para orientarlo sobre su condición.
3. Para confirmar el diagnóstico se le tomarán muestra de esputo (su saliva) con regularidad. Estas muestras deben ser tomadas en ayuna, siguiendo las instrucciones que le dará la enfermera. Notifique a su médico sino puede expectorar para que tome otras medidas.
4. Se le realizara una prueba de PPD si no tiene prueba positiva previa.
5. Es sumamente importante que las personas que comparten con usted en su diario vivir se realicen una prueba de tuberculina.
6. Las personas que lo visiten en el hospital deberán utilizar una mascarilla para evitar ser contagiados.
7. Es necesario que tome todos los medicamentos ordenados, según el médico lo indique.
8. Al irse de alta, el departamento de salud le asignara un técnico que llevara los medicamentos a su hogar y vigilara que se los tome. (Esto se conoce como terapia observada directa o TOD). Si en una semana nadie lo ha visitado aun, favor de llamar a los teléfonos que se encuentran al final de la página.
9. Es importante que no falte a las citas de seguimiento en la Clínica Pulmonar que el corresponda.
10. Si tiene dudas o preguntas durante su hospitalización debe comunicarse con:

Maritza Ronda, RN
Programa Control de Tuberculosis
Tel. (787) 765-2929 ext. 3861
Departamento de Salud

Estado Libre Asociado de Puerto Rico
Oficina Central Para Asuntos de SIDA y Enfermedades Transmisibles
Programa Control de Tuberculosis
Directorio de las Clínicas de Tuberculosis

Clínica	Dirección	Núm. Teléfono	Núm. Fax	Persona contacto
Programa Tuberculosis Departamento de Salud	PO Box 70184 San Juan, P.R. 00936-8184	(787) 765-2929 ext. 3861	787-274-5559	Dr. David A. Yost - Director
Programa Tuberculosis Nivel Central	PO Box 70184 San Juan P.R. 00936-8184	(787) 765-2929 ext. 3861	787-274-5559	Sr. Miguel Fernández Coordinador de Actividades De Campo
Centro Médico y Hospital de Veteranos	PO Box 70184 San Juan P.R. 00936-8184		787-274-5559	Sra. Maritza Ronda
Clínica de San Juan	Clínica de San Juan Centro Medico Frente a Estación Tren Urbano Río Piedras, P.R.	(787) 765-2929 Ext. 3833, 3434 y 3835		Sra. Ruth Carrión Sra. Nadyalee Caballero, RN Sr. Leonardo J. Cintron, RN
Clínica de Bayamón	Hospital Regional Casa de Salud Bayamón, P.R. 00956	939-225-2097		Sra. Heyda Vilanova Sra. Lourdes E. Santiago
Clínica de Caguas	Hospital Regional Caguas, P.R. 00725	787-653-0550 ext. 1173	787-746-2898	Sra. Myrna J. Rosa
Clínica de Humacao	Hospital Sub-Regional Humacao, P.R.	787-852-3757	N/A	Sr. Rafael Santiago
Clínica de Fajardo	Centro de Inmunología Regional PO Box 787 Fajardo, P.R. 00738	787-801-1995, 1992	N/A	Dr. Arturo Hernández
Clínica de Ponce	Hospital Distrito Ponce, P.R.	N/A	N/A	Sra. Enid Méndez
Clínica de Mayagüez	Hospital Regional Casa Salud 2do Piso Box 400 Mayagüez, P.R. 00680	787-834-2115 ext. 34	N/A	Sra. Brenda Rivera
Clínica de Arecibo	Hospital Distrito Box 14030 Arecibo, P.R. 00731			Sr. Samuel Santiago, RN Sra. Annette Ramos, RN