

# Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis

Guía de Práctica Clínica

Segunda edición  
2018



# **Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis**

Guía de Práctica Clínica



Segunda edición  
2018

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis Guía de Práctica Clínica. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización; 2018, marzo 150 p: tabs: gra: 18 x 25cm.

- |                  |                             |
|------------------|-----------------------------|
| 1. Salud pública | 5. Control sanitario        |
| 2. Tuberculosis  | 6. Guía de Práctica Clínica |
| 3. Prevención    | 7. Tratamiento              |
| 4. Diagnóstico   | 8. Control                  |

#### Ministerio de Salud Pública de Ecuador

Av. República del Salvador 36-64 y Suecia  
Quito - Ecuador  
Teléfono: 593-2 381-4400  
[www.msp.gob.ec](http://www.msp.gob.ec)

#### Edición General: Dirección Nacional de Normatización – MSP

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido adaptada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas expertos en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública y la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas para asistir a profesionales de la salud y afectados en la toma de decisiones acerca de prevención, diagnóstico, tratamiento y control de esta patología.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse, además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia; en las necesidades específicas y preferencias de cada afectado; en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores han declarado no tener conflicto de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada; sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para asegurarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de medicamentos nuevos o de uso infrecuente.



Publicado en marzo de 2018  
ISBN: 978-9942-8604-4-6

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

#### Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Segunda Edición. Quito. Dirección Nacional de Normatización; 2018. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Corrección de estilo: Paulina Ponce C.  
Diagramación: AQUATTRO  
Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador



Ministerio  
de Salud Pública



No.

0190-2018

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que, la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 3, numeral 1, ordena que es deber primordial del Estado garantizar sin discriminación alguna, el efectivo goce de los derechos establecidos en dicha Norma Suprema y en los instrumentos internacionales, en particular la salud;
- Que, la citada Constitución de la República, en el artículo 32, dispone que: *"La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional."*;
- Que, la Norma Suprema, en el artículo 361 establece que el Estado ejercerá la rectoría del Sistema Nacional de Salud a través de la Autoridad Sanitaria Nacional, quien será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud;
- Que, todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud para la ejecución de las actividades relacionadas con la salud, se sujetarán a las disposiciones de la Ley Orgánica de Salud, sus reglamentos y las normas establecidas por la Autoridad Sanitaria Nacional, conforme lo prevé el artículo 2 de dicha Ley;
- Que, la citada Ley Orgánica de Salud, en el artículo 4 ordena que la Autoridad Sanitaria Nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud, así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia de dicha Ley, siendo obligatorias las normas dicte para su plena vigencia;
- Que, la Ley *ibidem* en el artículo 6, prevé entre las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública: *"6. Regular y vigilar la aplicación de las normas técnicas para la detección, prevención, atención integral y rehabilitación, de enfermedades transmisibles, no transmisibles, crónico-degenerativas, discapacidades y problemas de salud pública declarados prioritarios, y determinar las enfermedades transmisibles de notificación obligatoria, garantizando la confidencialidad de la información"*;
- Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 8 de 24 de mayo de 2017, publicado en el Suplemento del Registro Oficial No. 16 de 16 de junio del mismo año, el Presidente de la República del Ecuador nombró como Ministra de Salud Pública a la doctora María Verónica Espinosa Serrano;
- Que, mediante Acuerdo Ministerial No. 00000116, publicado en el Registro Oficial No. 416 de 30 de marzo de 2011 el Ministerio de Salud Pública declaró como prioridad de salud pública el control

1

0190-2018

epidemiológico de la tuberculosis, correspondiendo a esta Cartera de Estado la responsabilidad de establecer y controlar la aplicación de la normativa para la detección precoz, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de esta enfermedad;

- Que,** con Acuerdo Ministerial No. 00004520, publicado en la Edición Especial del Registro Oficial No. 118 de 31 de marzo de 2014, se expidió el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, mismo que señala como misión de la Dirección Nacional de Normatización: *"Desarrollar y definir todas las normas, manuales, protocolos, guías y otras normativas relacionadas a la gestión de la salud, a fin de que el Ministerio ejerza la rectoría sobre el Sistema Nacional de Salud, garantizando la calidad y excelencia en los servicios; y, asegurando la actualización, inclusión y socialización de la normativa entre los actores involucrados"*;
- Que,** es necesario que los profesionales de la salud dispongan de un instrumento con recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible, sobre la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis, que garantice la atención integral, oportuna y de calidad a los usuarios de los establecimientos de salud; y,
- Que,** con memorando No. MSP-DNN-2018-0166-M de 01 de marzo de 2018, la Directora Nacional de Normatización emitió el informe técnico correspondiente y solicitó la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

**EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES CONFERIDAS POR LOS ARTÍCULOS 154, NUMERAL 1, DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y 17 DEL ESTATUTO DEL RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA**

**ACUERDA:**

- Art. 1.-** Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica **"Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis"**.
- Art. 2.-** Disponer que la Guía de Práctica Clínica **"Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis"**, sea aplicada a nivel nacional como una normativa de aplicación obligatoria en el Sistema Nacional de Salud.
- Art. 3.-** Publicar la Guía de Práctica Clínica **"Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis"** en la página web del Ministerio de Salud Pública.

**DISPOSICIÓN DEROGATORIA**

Deróguense todas las normas de igual o menor jerarquía que se opongan a las disposiciones del presente Acuerdo Ministerial, expresamente el Acuerdo Ministerial No. 0371, publicado en el Registro Oficial No 631 de 1 de agosto de 2002, a través del cual se aprobó la actualización de las "Normas Técnicas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador - 2002"; Acuerdo Ministerial No. 0000201 publicado en el Registro Oficial No. 87 de 23 de agosto de 2005, a través del cual se aprobó y publicó la "Segunda Edición del Manual de Normas para el Control de la Tuberculosis"; Acuerdo Ministerial No. 0232



publicado en el Registro Oficial No. 586 de 8 de mayo de 2009, a través del cual se aprobó la publicación de la "Tercera Edición del Manual de Normas para el Control de la Tuberculosis; y el Acuerdo Ministerial No. 00605314 publicado en la Edición Especial del Registro Oficial No. 409 de 04 de diciembre de 2015, mediante el cual se aprobó y autorizó la publicación de la Guía de Práctica Clínica "Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis".

#### DISPOSICIÓN FINAL

De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial-encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud a través de las Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud y la Dirección Nacional de Hospitales; y, a la Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud a través de la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.

DADO EN LA CIUDAD DE QUITO, DISTRITO METROPOLITANO a, 16 MAR 2018



*Verónica Espinosa Serrano*  
 Dra. Verónica Espinosa Serrano  
 MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

	Nombre	Área	Cargo	Señala
Revisado	Dr. Carlos Durán	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	
	Mgs. Fausto Cisneros	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud	Subsecretaria	
	Dr. Luis Quevedo	Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública	Subsecretaria	
	Dr. Juan Chacabaza	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretario	
	Dr. Ronald Cedeno	Dirección Nacional de Estrategias de Promoción y Control	Director	
	Dr. Néstor Obispo	Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica	Director (E.E.)	
	Dr. Iliana Arambulo	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora	
	Abg. Isabel Ledezma	Dirección Nacional de Gobernanza Legal	Directora	
Elaboración de la GPC	Dr. Patricia Paredes	Dirección Nacional de Normatización	Directora	
	Mgs. Danilo Solano	Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control	Analista	
Elaboración Acuerdo	M.L. David Amas	Dirección Nacional de Normatización	Analista	
	Abg. Alicia Arcaiga	Dirección Nacional de Gobernanza Legal	Analista	





## **Autoridades Ministerio de Salud Pública - MSP**

Dra. Verónica Espinosa, Ministra de Salud Pública  
Dr. Carlos Durán, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud  
Mgs. Paula Cisneros, Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud  
Dr. Juan Chuchuca, Subsecretario Nacional de Provisión de Servicios de Salud (e). Dra. Inti Quevedo, Subsecretaria Nacional de Vigilancia de la Salud Pública  
Dr. Ronald Cedeño, Director Nacional de Estrategias de Prevención y Control  
Dr. Alfredo Olmedo, Director Nacional de Vigilancia Epidemiológica (e)  
Dra. Patricia Paredes, Directora Nacional de Normatización

## **Equipo de redacción y autores**

### **Primera edición**

Dr. Francisco Xavier León, consultor OPS/OMS, Quito  
Dr. Ariel Torres, médico MSP, Quito  
Dra. Annabell Cedeño, médica MSP, Quito Mgs. Sonia Salinas. magíster MSP, Quito  
Dra. Eugenia Aguilar, médica MSP, Quito  
Dra. Judith Cazares, odontóloga MSP, Quito Dra. Ana Vinueza, médica MSP, Quito

## **Segunda edición**

Dr. David Armas, analista de la Dirección Nacional de Normatización, Quito  
Dr. Francisco Xavier León, consultor OPS/OMS, Quito  
Dr. Ronald Cedeño Vega, Director Nacional de Estrategias de Prevención y Control  
Dra. Gabriela Yerovi Naranjo, analista de la DNEPC/TB -MSP, Quito  
Mgs. Danilo Solano Castro, analista de la DNEPC/TB -MSP, Quito  
Mgs. Nelly Tatés Ortega, analista de la EPC/TB Coordinación Zonal 9 – Salud, Quito  
Mgs. Sonia Salinas Domínguez, analista de la DNEPC/TB -MSP, Quito  
Q.F. Guido Silva Tapia, ex analista de la DNEPC/TB  
Q.F. Lady Carriel Aldás, ex analista de la DNEPC/TB

## **Colaboradores de la segunda edición**

Dr. José A. Caminero, médico de la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Islas Canarias, España

## Equipo de validación y revisión de la segunda edición

Dr. Adelmo Guerrero, Distrito 12D01, Baba. Los Ríos  
Dr. Adrián Díaz, Hospital José María Velasco Ibarra, Tena  
Dr. Alexander Ojeda, Dirección General del Seguro Social (IESS), Quito  
Dr. Ángel Erreis, Centro de Salud Cotacollao, Distrito de Salud 17D03, Quito  
Dr. Asdrubal Suarez, DNEPC/Enfermedades Zoonóticas, Quito  
Dr. Carlos Rosero, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito  
Dr. Christian Silva, DNEPC/VIH, Quito  
Dr. Erick Rodríguez, Centro de Salud N° 1, Guayaquil  
Dr. Ernesto Granda, Centro de Salud N° 1, Loja  
Dr. Erwin Gonzabay, médico Calificador de discapacidades, Orellana  
Dr. Félix Chong, Responsable de la DEPC/TB Coordinación Zonal 8 - Salud, Guayaquil  
Dr. Giovanni Solano, Unidad de Salud Nicanor Merchán, Cuenca  
Dr. Hugo Armendáriz, responsable de la DEPC/TB, Coordinación Zonal 5 – Salud, Guayaquil  
Dr. Juan Pablo Almeida, Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito  
Dr. Luis Márquez, Centro de Salud Santiago de Guayaquil, Guayaquil  
Dr. Luis Vera, Distrito 09D15 – El Empalme, Guayas.  
Dr. Mario Gordillo, Hospital Alfredo J. Valenzuela, Guayaquil  
Dr. Mario Palaguachi, Distrito 03D03, La Troncal, Cañar  
Dr. Martín Vilema, DNEPC/Inmunizaciones, Quito  
Dr. Michael Ramos, Subdirección Provincial de Prestaciones del Seguro (IESS), Guayas  
Dr. Milton Paredes, Distrito 05D01, Latacunga  
Dr. Nelson Cevallos, Hospital Enrique Garcés, Quito  
Dr. Oswaldo León, Hospital José Carrasco (IESS), Cuenca  
Dr. Raif Nasre, Dirección Nacional de Normatización, Quito  
Dr. Ramiro Salazar, Hospital Pablo Arturo Suarez, Quito  
Dr. Rene Fernández De Córdova, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca  
Dr. Segundo Chuquizala, Hospital General Docente de Riobamba, Riobamba  
Dr. Sixto Barriga, Distrito 07D06, Santa Rosa, El Oro  
Dra. Adriana Chacón, Responsable de la DEPC/TB Coordinación Zonal 9 - Salud, Quito  
Dra. Aurora Roby, Hospital Neumológico Alfredo J. Valenzuela, Guayaquil  
Dra. Diana Puebla Castro, Hospital Básico Juan Carlos Guasti, Atacames  
Dra. Gilda Salgado, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito  
Dra. Gina Vivas, Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N1, Quito  
Dra. Greta Muñoz, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito  
Dra. Isabel Salazar, Hospital Pediátrico Icaza Bustamante, Guayaquil.  
Dra. Jhaneth Del Valle Guerra Hospital Carlos Andrade Marín (IESS), Quito  
Dra. Patricia Báez, Hospital Gustavo Domínguez, Santo Domingo de los Tsáchilas  
Dra. Romina Costa, DNEPC/Enfermedades Crónicas no Transmisibles, Quito  
Dra. Shirley Loor, Hospital Miguel H. Alcívar, Bahía de Caráquez  
Dra. Teresa Hinojosa, Médico General de Primer Nivel de Atención 2, Esmeraldas.  
Lic. Deccy Santana, Coordinación Zonal 4 - Salud, Portoviejo  
Lic. Patricia González, Coordinación Zonal 7- Salud, Loja  
Mgs. Mónica Borja, Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Quito

# Contenido

1.	Descripción general	13
2.	Clasificación internacional de enfermedades	15
3.	Preguntas que responde esta GPC	16
4.	Introducción	17
5.	Alcance	18
6.	Objetivo general	18
7.	Objetivos específicos	19
8.	Aspectos metodológicos	19
9.	Evidencias y grados de recomendación	20
10.	Glosario de términos	21
11.	Definición de caso	24
	11.1. <i>Clasificación de caso basada en la localización anatómica de la enfermedad</i>	24
	11.2. <i>Clasificación de caso basada en la historia de tratamiento de TB previo (condición de ingreso)</i>	25
	11.3. <i>Clasificación de caso basada en la resistencia a medicamentos (condición de ingreso)</i>	25
	11.4. <i>Clasificación de caso basada en el estado serológico de VIH</i>	26
12.	Definición de resultado de tratamiento de afectados con TB	26
	12.1. <i>Definiciones de resultado de tratamiento para TB sensible con tratamiento de primera línea (condición de egreso)</i>	26
	12.2. <i>Definiciones de resultado de tratamiento para TB resistente con tratamiento de segunda línea (condición de egreso)</i>	27
13.	Historia natural de la enfermedad	28
14.	Evidencias y recomendaciones	30
	14.1. <i>Prevención y tamizaje</i>	30
	14.2. <i>Diagnóstico de la TB</i>	37
	14.3. <i>Tratamiento de la TB</i>	55
	14.4. <i>Seguimiento de la respuesta al tratamiento</i>	75

15.	Monitoreo de calidad	78
16.	Abreviaturas	78
17.	Referencias	80
18.	Anexos	99
	Anexo 1: Escala de Shekelle modificada	99
	Anexo 2. Algoritmo 1: Identificación de persona con sospecha de TB pulmonar y extrapulmonar	100
	Anexo 3. Algoritmo 2: Diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar Sensible y Resistente en adultos	101
	Anexo 4. Algoritmo 3: Identificación del Mycobacterium Tuberculosis por biología molecular	102
	Anexo 5. Algoritmo 4: Diagnóstico de Tuberculosis en menores de 5 años	103
	Anexo 6: Criterios del sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo	104
	Anexo 7: Procedimientos para diagnóstico de TB Extrapulmonar en Niños y Adolescentes	105
	Anexo 8. Algoritmo 5: Diagnóstico de TB en PVV	106
	Anexo 9. Algoritmo 6: Infección tuberculosis latente	107
	Anexo 10. Formulario de evaluación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (FINDRISC)	108
	Anexo 11. Diagnóstico de TBEP Ganglionar por citopatología	109
	Anexo 12. Medicamentos utilizados para el tratamiento de la TB por grupos	109
	Anexo 13. Resumen de buenas prácticas en el manejo de TB-MDR	111
	Anexo 14. Efectos adversos de las drogas antituberculosis de primera y segunda línea, medidas de manejo	113
	Anexo 15. Manejo de las reacciones adversas más frecuentes a medicamentos anti TB de primera línea	119
	Anexo 16. RAM más comunes de los medicamentos ARV	120
	Anexo 17. Fichas de medicamentos avalados por la GPC	121

# 1. Descripción general de esta guía

<b>Título de la guía</b>	Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis.
<b>Organizaciones desarrolladoras</b>	Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) Dirección Nacional de Normatización (DNN) Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control/Tuberculosis (DNEPC/TB) Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS)
<b>Código CIE-10</b>	A15.0 Tuberculosis del pulmón, confirmada por hallazgo microscópico del bacilo tuberculoso en esputo, con o sin cultivo A15.1 Tuberculosis del pulmón, confirmada únicamente por cultivo A15.3 Tuberculosis del pulmón, confirmada por medios no especificados A16.0 Tuberculosis del pulmón, con examen bacteriológico e histológico negativos A17.0 Meningitis tuberculosa A18 Tuberculosis de otros órganos A18.0 Tuberculosis de huesos y articulaciones A19 Tuberculosis miliar J65 Silicotuberculosis Z20.1 Contacto con y exposición a tuberculosis P37.0 Tuberculosis congénita
<b>Categoría de la GPC</b>	Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis (TB) en el primero, segundo y tercer nivel de atención.
<b>Profesionales a quienes va dirigida</b>	Esta GPC está dirigida a grupo de profesionales involucrados en la atención de la tuberculosis, como: médicos generales, médicos especialistas así como enfermeras, farmacéuticos, técnicos de atención primaria e investigadores en salud.
<b>Otros usuarios potenciales</b>	Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de servicios de salud de todos los niveles de atención, auditores médicos, educadores sanitarios y profesionales de salud en formación.
<b>Población objetivo</b>	Niños, adolescentes, adultos y adultos mayores de ambos Sexos.

<b>Intervenciones y acciones consideradas</b>	Prevencción, diagnóstico, tratamiento y control de la TB.
<b>Metodología</b>	<p>Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE (1) y AGREE II (2), a partir de los siguientes documentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. WHO, 2017.</i> (3)</li> <li>• <i>WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Update. WHO, 2016.</i> (4)</li> <li>• <i>Tuberculosis, clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, NICE, 2016.</i> (5)</li> </ul> <p>Los contenidos específicos en los cuales existieron cambios significativos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada desde 2015 hasta el 2017 con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de actualización incluyó la revisión por pares de la guía para su aplicación al contexto nacional, reuniones de consenso y validación del manejo integral de esta patología.</p>
<b>Validación</b>	Método de validación GPC: validación por pares clínicos. Validación: Dirección Nacional de Normatización, Sistema Nacional de Salud y direcciones afines.
<b>Fuente de financiamiento</b>	Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Estrategias de Prevencción y Control. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS).
<b>Conflicto de intereses</b>	Todos los miembros involucrados en el desarrollo de esta GPC han declarado ausencia de conflicto de interés en relación con el contenido de esta.
<b>Actualización</b>	Se realizará a partir de la fecha de edición, cada 3 años, o con alcances de acuerdo a los avances científicos del tema.

## 2. Clasificación internacional de enfermedades

Tuberculosis (A15-A19)

Incluye: infecciones debidas a *M. tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*

A15.0 Tuberculosis del pulmón, confirmada por hallazgo microscópico del bacilo tuberculoso en esputo, con o sin cultivo

Bronquiectasia  
Fibrosis de pulmón  
Neumonía  
Neumotórax



Tuberculosa confirmada por hallazgo microscópico del bacilo tuberculoso en esputo, con o sin cultivo

A15.1 Tuberculosis del pulmón, confirmada únicamente por cultivo A15.3 Tuberculosis del pulmón, confirmada por medios no especificados

A16.0 Tuberculosis del pulmón, con examen bacteriológico e histológico negativos

Bronquiectasia  
Fibrosis de pulmón  
Neumonía  
Neumotórax



Tuberculosa (o), bacteriológica e histológicamente negativas

A17.0 Meningitis tuberculosa A17.1 Tuberculoma meníngeo

A17.8 Otras tuberculosis del sistema nervioso

A18 Tuberculosis de otros órganos

A18.0 Tuberculosis de huesos y articulaciones

A19 Tuberculosis miliar

- diseminada
- generalizada (J65) Silicotuberculosis

Z20.1 Contacto con y exposición a tuberculosis

### **3. Preguntas que responde esta guía de práctica clínica**

#### **Prevención**

1. En la población en general ¿Qué medidas deben adoptarse para disminuir la transmisión de tuberculosis?
2. ¿Qué población debe iniciar terapia preventiva con isoniacida (TPI)?
3. ¿Cómo realizar la investigación de contactos del afectado con tuberculosis?
4. En los niños ¿Cuál es la validez de la vacuna BCG para la prevención de la enfermedad de tuberculosis?
5. En los niños afectados con TB ¿Qué vacunas debe recibir?

#### **Diagnóstico**

6. ¿Cuál es la utilidad del PPD en la población con sospecha de tuberculosis latente frente a otras pruebas diagnósticas?
7. ¿Cuáles son los criterios de clasificación de los grupos prioritarios para el uso del PPD como prueba diagnóstica en la infección tuberculosa latente?
8. ¿En niños es más acertado el criterio epidemiológico y/o clínico en comparación con el bacteriológico?
9. ¿En adolescentes y adultos es más acertado el criterio bacteriológico que el clínico y/o epidemiológico?
10. ¿Cuál es la efectividad del cultivo comparado con el PCR en la población general para el diagnóstico de tuberculosis?
11. Las personas viviendo con VIH (PVV) ¿presentan características y evolución de la enfermedad tuberculosa diferentes a las no PVV?

#### **Tratamiento**

11. En los afectados con tuberculosis sensible pulmonar y/o extrapulmonar ¿Cuál es el tratamiento más apropiado?
12. En pacientes con disfunción hepática, disfunción renal, diabetes mellitus, mujeres embarazadas que necesitan tratamiento antituberculoso ¿Cuál es el manejo apropiado para estos pacientes?
13. ¿Cuál es el manejo adecuado para los afectados que presentan reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos?

14. En la población de afectados con tuberculosis ¿qué criterios se deben considerar para dar tratamiento antituberculoso emergente?
15. De acuerdo a la localización de la tuberculosis extrapulmonar en niños y adultos
16. ¿La efectividad varía según la duración del tratamiento?
17. En afectados con tuberculosis resistente a medicamentos ¿Cuál es la ventaja del esquema de tratamiento acortado frente al esquema de tratamiento convencional?
18. En afectados con coinfección de TB/VIH de diagnóstico simultáneo ¿Con cuál tratamiento se debe iniciar entre antituberculoso y antirretroviral?
19. En afectados (niños y adultos) con tuberculosis e infección por el VIH que necesitan tratamiento antituberculoso y antirretroviral, ¿Cómo se modifica el tratamiento para evitar las interacciones medicamentosas?

## 4. Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública, según datos de la Organización Mundial de la Salud, para el 2015 se estimó a nivel mundial 10.4 millones casos nuevos en todas sus formas y se notificaron 6.1 millones. Con respecto a la coinfección TB/VIH, 910.000 personas iniciaron tratamiento para infección tuberculosa latente. Se estimaron 580.000 casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y se notificaron 125.000. La mortalidad por tuberculosis a nivel mundial fue de 1.4 millones, y en afectados con coinfección TB/VIH se estimaron 400.000 adicionales. (6,7)

En 2015, para la región de Las Américas, se estimaron 268.000 casos nuevos de TB y se notificaron 230.519, de estos 217.081 fueron casos nuevos y recaídas, y 13.438 previamente tratados. El 82% de los afectados (189.025) se realizaron la prueba para VIH y conocen su estatus, siendo VIH-positivos 21.885 casos.

La mortalidad estimada corresponde a 19.000 casos. En cuanto a TB MDR/RR (Resistente a Rifampicina) se estimó 7.700 casos, y se diagnosticaron por laboratorio 4.611 (59.88%), iniciando tratamiento 3.477 (75.41%). (7)

En 2015 el estimado por la Organización Mundial de la Salud, para Ecuador fue de 8.400 casos nuevos de TB (51.6/100 mil habitantes) (7), incluyendo aquellos con coinfección TB/VIH. Sin embargo, el Sistema Nacional de Salud (SNS) que comprende la Red Pública Integral de Salud (RPIS) y la Red

Complementaria (RC) diagnosticó y notificó 5.215 casos (32.03/100 mil habitantes) cumpliendo el 62.08% de lo estimado. De los casos notificados 5.097 corresponden a casos nuevos y recaídas, y 118 casos previamente tratados. (8)

En coinfección TB/VIH se notificaron 545 casos, que representan el 10,45 % de los casos TB. En TB MDR/RR se estimaron 370 casos e iniciaron tratamiento 135 casos, que representan el 36.48%. (8)

Según la cohorte de 2014, el tratamiento exitoso en el país para los casos nuevos y recaídas fue del 76,87%. (6) La tasa de mortalidad reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), es de 2,59/100 mil habitantes en 2014. (9)

Considerando los cambios estratégicos en el abordaje de la salud pública y de la atención primaria de la salud, la prevención y el control de la tuberculosis en Ecuador genera un cambio en la parte organizacional y en la prestación de servicios con enfoque en grupos vulnerables y/o con factores de riesgo acorde a los ciclos de vida.

Esta GPC contempla una orientación apoyada en evidencia científica y otras recomendaciones en la práctica médica, basadas en el buen juicio clínico de quien la emplea como referencia, en las necesidades del afectado y en los recursos disponibles al momento de la atención, dando prioridad a la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la TB.

## 5. Alcance

Esta GPC está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la TB en los diferentes niveles de atención del Sistema Nacional de Salud.

## 6. Objetivo general

Proveer a los profesionales de la salud de un instrumento con recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible, sobre la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la TB, que garantice la atención integral, oportuna y de calidad a los usuarios de los establecimientos del SNS.

## 7. Objetivos específicos

1. Determinar las medidas de prevención más efectivas para evitar la transmisión de TB.
2. Definir los criterios para el diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar.
3. Establecer el tratamiento para la curación, reducción de recaídas y la resistencia a fármacos antituberculosis.
4. Describir el manejo temprano de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosis.

## 8. Aspectos metodológicos

La presente GPC se actualizó considerando las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el manejo de la TB.

El equipo de redacción y autores de la Guía comprende un grupo multidisciplinario de la Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control/Tuberculosis del MSP, de la Dirección Nacional de Normatización del MSP y de la Organización Panamericana de la Salud /Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS).

La metodología de esta guía se elaboró utilizando la herramienta ADAPTE (1), que permite promover el desarrollo y uso de guías de práctica clínica a través de la adaptación de las directrices existentes. Se aplicaron 14 herramientas que facilitaron el proceso de adaptación y actualización de la GPC; además, todos los miembros declararon ausencia de conflictos de interés.

El tema de la guía se seleccionó mediante la calificación de los criterios del BAREMO de acuerdo con su prioridad. (10) La presente GPC tiene prioridad alta para el SNS.

Las preguntas clínicas utilizaron el formato PICO (paciente, intervención, comparación y resultado). (11) Estas preguntas clínicas se realizaron para guiar el proceso de búsqueda y facilitar el desarrollo de las recomendaciones por el equipo de redacción y autores, dirigidas a la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la TB en niños, adolescentes, adultos y adultos mayores de ambos sexos. Las preguntas PICO fueron estructuradas y

revaloradas por el equipo de redacción y autores.

El equipo estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de guías de práctica clínica, a partir de las preguntas clínicas formuladas en las siguientes bases de datos seleccionadas: *Fisterra*, *Guidelines International Networks*, *National Guideline Clearinghouse*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *New Zealand Clinical Guidelines Group*, *Primary Care Clinical Practice Guidelines* y *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. También realizó un proceso específico de búsqueda en *MedlinePubmed*, *Trip database* y *Cochrane Library*.

El equipo seleccionó como material de partida guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. En idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en evidencias (meta análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados)
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación y actualización reciente (2015-2017)
5. Niños, adolescentes, adultos y adultos mayores con TB sensible y TB resistente a medicamentos
6. Se excluyeron las guías en las que no se comprobó la metodología basada en evidencias

Este documento es una actualización de la guía de Práctica Clínica de Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis, 2016.

## 9. Evidencias y grados de recomendación

En este documento, el lector encontrará, al margen derecho de las páginas, la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Las recomendaciones se encuentran sustentadas en evidencia calificada. Para la gradación de la evidencia y recomendaciones se utilizó la escala de Shekelle modificada (ver anexo 1).

El símbolo “✓” representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo desarrollador de la guía concuerda. Por lo general, son aspectos prácticos sobre los que se requiere hacer énfasis y para cuyo sustento probablemente no existe suficiente evidencia científica. Estos puntos de

buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

### Símbolos empleados en esta GPC

Evidencia	E
Recomendación	R
Punto de buena práctica	✓

## 10. Glosario de términos

**Caso de TB.** Persona a la que se diagnostica TB, con o sin confirmación bacteriológica. (12)

**Caso índice.** Persona de cualquier edad con TB, inicialmente identificada, nueva o recurrente, en el hogar o cualquier otro sitio en el que haya estado expuesta. En este caso, se centra la investigación de contactos, pero este no necesariamente es el caso fuente. (13)

**Censo de contactos (investigación de contactos).** Proceso mediante el cual se identifica y registra a todas las personas que viven con el caso índice. Con la finalidad de determinar los contactos con TB latente que deberían iniciar TPI. (13)

**Condiciones indicadoras de inmunodeficiencia avanzada.** Grupo de síndromes clínicos que se observan durante la fase sintomática de la infección por VIH. (14)

**Contacto censado.** Contacto obtenido a través de una entrevista con el caso índice, el cual deberá ser registrado en una tarjeta de estudio y control de contactos. Esta actividad se realiza durante una visita domiciliaria o laboral y/o consulta médica. (13)

**Contacto examinado.** Si es sintomático respiratorio (SR), se considera examinado cuando ha realizado un examen clínico y por lo menos una baciloscopia (BK), cultivo de esputo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real Xpert/MTB/RIF, rayos X o algún procedimiento para descartar TB. Si el contacto no es SR, se considera examinado cuando se le brinda educación

para la salud y se le solicita que, en caso de presentar síntomas (tos con flema por 15 días o más), acuda a la unidad de salud más cercana. (13)

**Contacto.** Persona que ha estado expuesta al contagio de un afectado con TB y que tiene mayor probabilidad de infectarse y desarrollar la enfermedad. El contagio es intradomiciliario o extradomiciliario. (13)

**Conversión de la baciloscopia (BK) en TB sensible.** Se considera cuando la BK se convierte en negativa. (15) Un buen parámetro interino de resultados de tratamiento es calcular el porcentaje de pacientes que convierten la baciloscopia al segundo mes de tratamiento. (12)

**Conversión en TB resistente (TB R) a medicamentos.** Se considera la conversión negativa del cultivo cuando dos cultivos consecutivos, con por lo menos un intervalo de 30 días, son negativos. (12) En este caso, la fecha de recolección de la muestra del primer cultivo con resultado negativo se toma en cuenta como la fecha de conversión.

**Curvatura de Ellis-Damoiseau.** Línea curva del contorno pleural, favorecida por la existencia de presión negativa entre las hojas pleurales, que se observa cuando este espacio contiene líquido en cantidad patológica. (16)

**Infeción tuberculosa latente.** Estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* adquiridos con anterioridad, que no presenta manifestaciones clínicas de TB activa. (12,17)

**Reinfección.** Afectado que termina el tratamiento de TB y vuelve a infectarse con otra cepa. La confirmación de una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* viable se realiza mediante el cultivo y la tipificación a partir de este. (12,15)

**Resistencia en pacientes afectados previamente tratados para TB (Secundaria o adquirida).** Resultado de un tratamiento inadecuado, incompleto o pobre, por el que se selecciona cepas mutantes con resistencia a drogas comprobada por PSD. (18)

**Resistencia en pacientes nuevos (afectados previamente NO tratados para TB Primaria o inicial).** Cuando una persona se infecta con una cepa resistente a drogas confirmada por PSD esta no debe tener historia de tratamiento previo o haberlo recibido durante menos de 1 mes. La vía de transmisión es la

misma que para la TB sensible. Este riesgo aumenta en comunidades con alta prevalencia de TB R. (18)

**Reversión.** Se considera que el cultivo revierte a positivo cuando, después de una conversión inicial, se presentan dos cultivos positivos consecutivos, con por lo menos un intervalo de 30 días. Para definir el fracaso del tratamiento, la reversión se considera solo cuando se produce en la segunda fase. (12)

**Sintomático respiratorio (SR).** Persona que tiene tos con flema por más de 15 días (las tres condiciones juntas). (19)

**Sintomático respiratorio esperado (SRE).** SR que el personal de salud espera detectar. Desde el punto de vista de la programación, corresponde a 4% de las primeras consultas en mayores de 15 años (preventivas y de morbilidad), atendidas intramural y extramural, ingresadas en el Registro Diario Automatizado de Consultas y Atenciones Ambulatorias (RDACAA), o su similar y a la atención médica, odontológica, psicológica y obstétrica. (19,20)

**Sintomático respiratorio examinado (SREx):** SR identificado al que se le realiza por lo menos una BK de esputo. (19)

**Sintomático respiratorio identificado (SRI).** SR detectado por el personal de salud o agente comunitario e inscrito en el Libro de Registro de Sintomáticos Respiratorios. (19)

**Talento humano en salud.** Equipo conformado por personal médico, administrativo y de apoyo, acorde con la normativa de tipología y licenciamiento establecida por la Autoridad Sanitaria Nacional (ASN). (19)

**TB presuntiva.** Persona que presenta síntomas o signos sugestivos de TB. Incluye a los sintomáticos respiratorios (SR). (12)

**Triángulo de Grocco.** Matidez relativa que adopta la forma de un triángulo que se observa en el lado sano de pacientes portadores de un derrame pleural líquido. (16)

## 11. Definición de caso

**Caso de TB bacteriológicamente confirmado.** Persona que tenga una muestra biológica positiva a *M. tuberculosis*, sea esta por baciloscopia, cultivo, nuevos métodos diagnósticos avalados por la OMS (PCR en tiempo real) o cualquier otro método aprobado por el MSP. Todos estos casos deben ser notificados, independientemente de su inicio de tratamiento. (12)

**Caso de TB clínicamente diagnosticado.** Toda persona con diagnóstico de TB que no cumple con los criterios de confirmación bacteriológica pero fue diagnosticada como TB activa por decisión clínica del médico y prescribe un esquema de tratamiento completo. Esta definición incluye a los casos diagnosticados sobre la base de rayos X o histología sugestiva, y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio. Si estos casos clínicamente diagnosticados posteriormente resultan ser bacteriológicamente positivos (antes o después de iniciar tratamiento), deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmados. (12)

### 11.1 Clasificación del caso basada en la localización anatómica de la enfermedad

**Caso de TB pulmonar (TBP).** Se refiere a cualquier persona con TB confirmada bacteriológicamente o diagnosticada clínicamente de TB, que implica afectación del parénquima pulmonar o árbol traqueo-bronquial. La TB miliar también se considera como TBP porque hay lesiones en los pulmones. Las linfadenopatías, TB intratorácicas (mediastínicas y/o hiliares) o derrame pleural TB, sin que exista alteración pulmonar no se consideran casos de TBP. Si un caso de TB presenta localización pulmonar y extrapulmonar simultáneamente, debe clasificarse como TBP. (12)

**Caso de TB extrapulmonar (TBEP).** Persona que presenta TB bacteriológicamente confirmada o clínicamente diagnosticada en otros órganos que no son los pulmones (ej. pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges). (12)

## 11.2 Clasificación de caso basadas en la historia de tratamiento de TB previo (condición de ingreso)

**Caso nuevo.** Persona con diagnóstico de TB pulmonar o extrapulmonar que nunca recibió tratamiento anti TB o lo recibió por menos de un mes. (12) En este grupo se incluye a los afectados que son contactos comprobados de afectados con TB, resistente a medicamentos.

**Caso previamente tratado.** Persona que ha recibido tratamiento con medicamentos antituberculosis por un mes o más (antes tratados).

Los previamente tratados se clasifican en:

- **Afectado con tratamiento después de fracaso.** Persona previamente tratada para TB, y que su tratamiento fracasó al final de su ciclo más reciente (12) indistintamente si el afectado recibió terapia con drogas de primera y/o segunda línea.
- **Afectado con tratamiento después de pérdida en el seguimiento.** Persona previamente tratada por TB, y cuyo caso fue declarado pérdida en el seguimiento al final de su tratamiento más reciente (antes conocido como abandono recuperado). El afectado retorna tras una interrupción de tratamiento de más de un mes. (12)
- **Afectado con recaída.** Persona previamente tratada por TB, fue declarada curada o tratamiento completo al final del último ciclo de tratamiento, y es nuevamente diagnosticada con un episodio recurrente de TB. (12)

**Otros.** Persona que no cumple con las definiciones anteriores. (12)

## 11.3 Clasificación de caso basado en la resistencia a medicamentos (condición de ingreso)

**Extensamente resistente (XDR).** Caso con MDR y además resistencia a cualquier fluoroquinolona de última generación y al menos a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina o amikacina). (12)

**Monorresistencia.** Resistencia demostrada a solo un medicamento antituberculosis de primera línea (DPL). (12)

**Multidrogorresistencia (MDR).** Resistencia demostrada simultánea a Isoniacida (H) y Rifampicina (R). (12)

**Polirresistencia.** Resistencia demostrada a más de una DPL antituberculosa (que no sea isoniacida (H) y rifampicina (R) a la vez. (12)

**Resistencia a rifampicina (RR).** Resistencia demostrada a R. (12)

## 11.4 Clasificación de caso basadas en el estado serológico de VIH

**Afectado con TB y VIH (coinfección TB/VIH).** Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que tiene un resultado positivo de la prueba del VIH. (12)

**Afectado con TB sin VIH.** Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de TB y/o durante el tratamiento. (12)

**Afectado con TB y estado de VIH desconocido.** Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH. (12)

## 12. Definición de resultado de tratamiento de afectados con TB

### 12.1 Definiciones de resultado de tratamiento para TB sensible con tratamiento de primera línea (condición de egreso)

**Curado.** Afectado con TB pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior. (12)

**Fracaso al tratamiento.** Afectado con TB cuya baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el quinto mes o al finalizar el tratamiento. (12)

**Fallecido.** Afectado con TB que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento. (12)

**No evaluado.** Afectado con TB a quien no se le ha asignado el resultado del tratamiento. Incluye los casos ‘transferidos’ a otra unidad de tratamiento y también los casos cuyo resultado del tratamiento se desconoce en la unidad que reporta. (12) Se excluye a aquellos casos que iniciaron tratamiento para TB sensible y cuyos resultados de PSD muestran resistencia a una o más drogas antes del quinto mes de tratamiento. Estos casos deberán ser notificados y evaluados en la cohorte de TB Resistente (TBR) a medicamentos.

**Pérdida en el seguimiento.** Afectado con TB que no inició tratamiento o lo interrumpió durante un mes o más. (12)

**Tratamiento completo.** Afectado con TB que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de que la baciloscopia (BK) o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron o los resultados no están disponibles. (12)

**Tratamiento exitoso.** Incluye a los afectados *curados* y tratamientos completos. (12)

## 12.2 Definiciones de resultado de tratamiento para TB resistente con tratamiento de segunda línea (condición de egreso)

**Curado.** Tratamiento completo según lo recomendado en esta guía, sin evidencia de fracaso y con los últimos tres o más cultivos negativos consecutivos después de la fase intensiva. (12)

**Fracaso al tratamiento.** Tratamiento terminado o que necesita cambio permanente en el régimen terapéutico de al menos dos drogas anti-TB debido a:

- Falta de conversión al final de la fase intensiva.
- Reversión bacteriológica en la fase de continuación después de conversión a negativo.
- Evidencia de resistencia adicional adquirida a las fluoroquinolonas o medicamentos inyectables de segunda línea.
- Reacciones adversas a medicamentos (RAM). (12)

**No evaluado.** Afectado con TB que no se le ha asignado el resultado de tratamiento. Incluye los casos ‘transferidos’ a otra unidad de tratamiento y también los casos cuyo resultado del tratamiento se desconoce en la unidad que reporta. (12)

**Tratamiento completo.** Tratamiento completo según lo recomendado en esta guía sin evidencia de fracaso pero sin constancia de los últimos tres o más cultivos negativos consecutivos. (12)

**Fallecido, perdida en el seguimiento y tratamiento exitoso.** Estas definiciones citadas anteriormente son adaptables para los afectados tratados por TB R a medicamentos con tratamiento de segunda línea. (12)

## 13. Historia natural de la enfermedad

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa bacteriana crónica transmisible, producida generalmente por *M. tuberculosis*, aunque en ocasiones puede producirse por otras micobacterias, la más frecuente es *M. bovis*. *M. tuberculosis* es un bacilo delgado, ligeramente curvo, de 1 a 4 micrones de longitud, motivo por el cual puede permanecer hasta 8 horas suspendido en el ambiente luego de ser expulsado por una persona infectada. (21)

El ser humano es el principal reservorio y huésped de *M. tuberculosis*. Toda persona a lo largo de la vida se expone a las fuentes de infección existentes en la comunidad, generalmente otra persona infectada con una alta carga bacilar que está eliminando los bacilos al toser, estornudar o cantar. (21) La transmisión se produce de persona a persona a través de las vías respiratorias, en su nuevo huésped, el bacilo puede conducir a la enfermedad de forma inmediata, situación poco frecuente, o puede permanecer muchos años inactivo, encapsulado, a este fenómeno se lo conoce como TB latente. Existe por lo menos un tercio de la población mundial con TB latente (22).

Por este motivo el riesgo de infección de TB está determinado fundamentalmente por el número de fuentes de contagio existentes en la comunidad, los determinantes sociales y las condiciones económicas y culturales de la población. Adicional a ello, la edad y las condiciones de salud propias del paciente que comprometan la competencia de su sistema inmunológico es un aspecto fundamental a considerarse en la transmisión de la enfermedad, pues son este tipo de usuarios los que desarrollan la tuberculosis activa. (23)

Si los bacilos se han alojado dentro del pulmón, una vez que se ha desarrollado la enfermedad tuberculosa, el afectado se convierte en una nueva fuente de infección para otras personas sanas. A pesar de que la tuberculosis más frecuente es la pulmonar, se debe tener presente los tipos de tuberculosis extrapulmonar, las mismas que no son contagiosas. (21) La TB laríngea es considerada como TB extrapulmonar, pero suele ser secundaria a una tuberculosis pulmonar activa.

El *M. bovis*, puede transmitirse por consumo de productos lácteos no pasteurizados que contengan bacilos, sin embargo la transmisión por vía aérea también es factible. (22)

En aquellos afectados que desarrollan la enfermedad los linfocitos generan una serie de reacciones con la formación de granulomas, donde los bacilos pueden permanecer por años impedidos de diseminarse y multiplicarse, estas lesiones pueden calcificarse dejando lesiones residuales. (24) Las formas de la TB varían según la edad, en los lactantes se puede producir diseminación hematológica y se considera más grave. (25)

## 14. Evidencias y recomendaciones

### 14.1 Prevención y tamizaje

#### Control de infecciones

Se recomienda como medidas básicas de prevención para evitar el contagio y transmisión, insistir que el afectado se cubra la boca al toser o estornudar y use mascarilla (26,27) al menos durante las primeras dos semanas luego de iniciar el tratamiento. (28)	<i>E-IIb</i> <i>R-B</i>
Para disminuir el riesgo de transmisión de <i>M. tuberculosis</i> dentro de los establecimientos de salud en los trabajadores de salud, visitas o acompañantes, se recomienda aplicar las medidas más eficaces de prevención y control de infecciones que son: la detección precoz (29), derivación al área de aislamiento respiratorio (30), y el tratamiento oportuno y supervisado de los casos de TB pulmonar bacilífera. (31)	<i>E-I</i> <i>R-A</i>
Más del 84 % de casos TBPBK+ convierten al segundo mes de tratamiento. En la mayoría, luego de haber iniciado un tratamiento eficaz, las baciloscopias se tornan negativas entre la segunda y la cuarta semana. (32)	<i>E-III</i>
El personal de salud tiene mayor riesgo que la población general de contagiarse por TB.(33)	<i>E-IIa</i>
Se recomienda que en áreas de alto flujo de personas y hacinamiento, como salas de hospitalización y centros de privación de libertad, los afectados con TB pulmonar o laríngea permanezcan en aislamiento respiratorio mientras presenten una baciloscopia positiva. (34)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda que todos los establecimientos de salud dispongan de medidas administrativas, ambientales y de protección personal, orientadas a disminuir la transmisión de TB.(35)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda que todo afectado con TB bacteriológicamente positiva use mascarilla quirúrgica mientras permanece en zonas comunes de los establecimientos de salud. (26,36)	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>
En el momento del ingreso laboral se recomienda realizar al talento humano en salud la prueba de tuberculina, en caso de que la misma se encuentre disponible. Adicionalmente se recomienda realizar un control anual del talento humano en salud repitiendo PPD solo si el primero fue negativo. (17)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En los centros de cuidado infantil se debe realizar la búsqueda activa desintomáticos respiratorios tanto entre el personal que labora en la institución como en los niños que asisten al mismo.(37)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

## A. Medidas de control administrativo

<p><b>En el primer nivel de atención</b></p> <p>Se recomienda realizar la búsqueda permanente de sintomáticos respiratorios en todas las áreas y servicios de los establecimientos de salud. Enfatizar la búsqueda en usuarios con riesgo elevado de TB (personas con diabetes mellitus (DM), personas viviendo con VIH (PVV) y otras inmunodepresiones). (19,38)</p>	<p><i>E-IV</i> <i>R-D</i></p>
<p>Se recomienda que las salas de espera en la consulta externa sean abiertas y bien ventiladas; además se debe evitar la presencia conjunta de afectados con TB bacteriológicamente positiva.(39)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda en el momento de ingreso al establecimiento de salud, realizar el triaje de los usuarios con tos. Para ello es importante considerar el número de usuarios que se atienden, el tiempo que permanecen en determinados servicios y los procedimientos de riesgo que se realicen. (40)</p>	<p><i>E-IV</i> <i>R-D</i></p>
<p>Se recomienda la elaboración de un plan de control de infecciones en el establecimiento de salud. Debe incluir la identificación de las áreas o servicios de riesgo y las actividades de capacitación del personal de salud en control de infección por TB. (41)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda que el talento humano en salud con algún tipo de inmunodepresión no sea asignado a áreas de alto riesgo de contagio de TB bacteriológicamente positiva sensible y/o resistente. (42,43)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>En hospitales</b></p> <p>Se recomienda, además de lo indicado para el primer nivel, aplicar medidas de separación o de aislamiento hospitalario en personas con TB bacteriológicamente positiva, TB Resistente y personas con coinfección TB/VIH. (42)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda evitar la circulación de personas con TB bacteriológicamente positiva fuera de sus habitaciones, y colocar mascarilla quirúrgica a los afectados con TB (44) cuando se tengan que trasladar al interior o exterior del establecimiento de salud.</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda promover el tratamiento ambulatorio de la TB. Una de las formas más eficaces para disminuir el riesgo de transmisión intrahospitalaria es evitar en lo posible la hospitalización. (45)</p>	<p><i>E-IIb</i> <i>R-B</i></p>

Se recomienda la utilización de señalética de advertencia, información y precaución en función de la prevención del contagio de la enfermedad.(46)	<i>E-IV</i> <i>R-D</i>
<p><b>En centros de privación de libertad</b></p> <p>Se recomienda aplicar las mismas medidas del primer nivel y hospitales.</p> <p>Es importante la protección de todas las personas que estén en contacto de manera temporal o permanente con la persona privada de la libertad (PPL) afectada de TB, utilizando respiradores N95 y la mascarilla quirúrgica para las PPL con TB. (44,47)</p>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

## B. Medidas de control ambiental

Se recomienda incrementar el intercambio de aire interno potencialmente contaminado con aire puro del exterior mejorando la ventilación natural o con una frecuencia mínima de seis a doce recambios aire hora (RAH) con ventilación mecánica. Evitar los cortocircuitos en el flujo de aire. (48)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda minimizar el uso de procedimientos que induzcan tos en afectados con TB bacteriológicamente positiva.(49,50)	<i>E-IV</i> <i>R-D</i>
Se recomienda la ventilación adecuada, que permita el flujo natural de aire a través de ventanas abiertas.(51)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda tomar en cuenta el flujo de aire en relación con la ubicación del personal de salud y los afectados en la consulta ambulatoria que debe ir desde el personal de salud hacia el afectado.	✓
Se recomienda la instalación de sistema de ventilación con presión negativa en laboratorios, y salas donde se efectúan broncoscopias, otros procedimientos que induzcan tos, así como en las áreas donde se realicen autopsias. (48)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
La recolección de la muestra de esputo debe realizarse en ambientes con luz y ventilación natural, o bien realizarse al aire libre.(52)	<i>E-Ib</i> <i>R-A</i>

### C. Medidas de protección personal

Se recomienda la utilización de respiradores o mascarillas N95 con protección para riesgo biológico por parte del personal de salud y los familiares, asegurándose de que quede firmemente ajustado al rostro. Para esto, se debe realizar la prueba de sellamiento positivo y negativo posterior a su colocación. (53–55)	<i>E-IIb</i> <i>R-B</i>
<p>Se recomienda el uso de respiradores N95 en los siguientes casos (56–59):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante el procedimiento de la toma de muestras de esputo y la atención a afectados en habitaciones de aislamiento para TB.</li> <li>• Durante la realización de bronoscopias u otros procedimientos que inducen tos o generan aerosoles.</li> <li>• Durante las actividades de limpieza que se realizan en áreas donde se encuentran afectados con bacteriología positiva.</li> <li>• Durante la realización de autopsias.</li> <li>• Durante el traslado de afectados con TB bacteriología positiva (ambulancias y vehículos institucionales).</li> <li>• Todo personal de salud que se encuentre en contacto con afectados TBP con bacteriología positiva.</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda como medida general reforzar la importancia del lavado de manos antes y después de la atención de todo paciente y facilitar instalaciones para hacerlo (jabón, agua, toallas desechables). (60,61)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

### Control de contactos

Los contactos de un afectado por TB bacteriológicamente positiva son los de mayor riesgo de infectarse y enfermar por TB. Algunos estudios han demostrado que la incidencia de TB es del 5 % o más entre los contactos íntimos del afectado. (13,62)	<i>E-Ia</i>
<p>Los contactos se pueden clasificar de acuerdo con la cercanía y el tiempo de exposición (19,63):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Contacto íntimo</i>: exposición diaria con más de 6 horas.</li> <li>• <i>Contacto frecuente</i>: exposición diaria menor de 6 horas.</li> <li>• <i>Contacto esporádico</i>: exposición no diaria.</li> </ul>	<i>E-IV</i> <i>R-D</i>
Se recomienda que los contactos sean entrevistados por el personal de salud para su oportuno registro y control de acuerdo con cada caso dentro de las 72 horas de iniciado un tratamiento antituberculoso y constatarla a través de una visita domiciliaria. (64)	<i>E-IV</i> <i>R-D</i>

Se recomienda que el censo de contactos se realice en todas aquellas personas que conviven con una PPL en una celda o pabellón, y se notifiquen los contactos extracarcelarios al personal de salud para su seguimiento y control. (65,66)	E-III R-C
Se recomienda realizar el examen y control de contactos dentro del primer mes de haber iniciado tratamiento y mientras dure el tratamiento, con periodicidad de cada tres meses mediante visitas domiciliarias realizadas en el primer nivel de atención.	✓
<b>Examen de contactos en menores de 5 años de edad</b> Se recomienda que los menores de 5 años que sean contacto de afectados por TB bacteriológicamente positiva sean evaluados (67) por talento humano en salud capacitado.	E-III R-C
En menores de 5 años contactos de un caso con TB bacteriológicamente positiva, se recomienda adicionalmente identificar síntomas y/o lesiones radiológicas y realizar una prueba de PCR en tiempo real, cultivo y PSD en la misma muestra, tanto para el diagnóstico de TB como para determinar existencia de resistencia o sensibilidad a rifampicina (R). (68)	E-III R-C
<b>Examen de contactos mayores de 5 años de edad con síntomas respiratorios</b> Se recomienda que todo contacto calificado como SR sea referido al establecimiento de salud para la evaluación respectiva. (19)	E-IV R-D
Se recomienda realizar anamnesis completa y examen físico integral a toda persona que haya estado en contacto con un afectado de TB para descartar TBP o extrapulmonar activa. (55,67,69)	E-III R-C
Se recomienda que el personal de salud priorice la atención a personas sintomáticas respiratorias. (19,70)	E-III R-C

### Tratamiento preventivo con isoniacida (TPI)

Se recomienda que todas las personas con VIH, con una prueba de PPD positiva y que no presenten TB activa, reciban TPI como parte de un paquete integral de atención del VIH (71) (Ver anexo 9) En menores de 5 años que sean contacto de un afectado con TB bacteriológicamente positiva, afectados con silicosis y personas que van a iniciar tratamiento AntiTNF (72– 74), con una prueba de PPD positiva y que no presenten TB activa, se recomienda iniciar TPI. (Ver anexo 3,5 y 9)	E-III R-C
--	--------------

Se recomienda administrar isoniacida 7 días a la semana durante 9 meses como terapia preventiva en la siguiente dosis: Adultos: 5 mg/kg/día ( <b>máximo 300 mg al día</b> ) Niños menores de 5 años: 10 mg/kg/día ( <b>máximo 300 mg al día</b> ) (75)	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>
Se recomienda no administrar TPI a contactos de afectados con TB Resistente a medicamentos, estos casos deben remitirse al Comité Técnico Asesor de TB.	✓
Se recomienda que todo recién nacido (sin evidencia de enfermedad tuberculosa), de madre con TB bacteriológicamente positiva, reciba primero TPI 10 mg/kg/día ( <b>5 - 15 mg/kg/día</b> ) por 6 meses. El cálculo de la dosis será a menor peso mayor dosis y disminuir conforme incrementa el peso del niño. (76,77)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda entregar Isoniacida (H) en forma quincenal a la madre, padre o tutor previamente capacitado; en el establecimiento de salud donde sea posible se podrá realizar TPI observada. Cada vez que se entregue la Isoniacida para la TPI se debe pesar al niño para ajustar la dosis. (Ver tabla 5)	✓

### Vacunación BCG

La vacunación BCG protege a los niños de las diseminaciones linfohemáticas severas, TB meníngea y miliar, formas graves de TB hasta en el 86%, especialmente en comunidades donde hay muchos casos de TB y el riesgo de transmisión es alto. (78,79)	<i>E-IIa</i>
La BCG es una vacuna de microorganismos vivos atenuados, por lo que en general es bien tolerada en los recién nacidos, con escasos efectos secundarios que son generalmente locales y leves. (80)	<i>E-III</i>
Se recomienda vacunar a todos los niños dentro de las primeras 24 horas de nacidos o al primer contacto del niño/a con los servicios de salud (81), hasta los 11 meses 29 días de edad. (82)	<i>E-IV</i> <i>R-D</i>
Se recomienda NO iniciar tratamiento con medicamentos antituberculosis en presencia de adenitis post BCG. (83). Sin embargo, en raras ocasiones se pueden producir complicaciones graves secundarias a la vacunación con BCG. (84) En este caso es necesario administrar un tratamiento completo para la TB, aunque se debe tener en cuenta como <i>M. bovis</i> (incluido la cepa BCG) es naturalmente resistente a pirazinamida (85) por este motivo, el tratamiento ideal sería 2 HRE / 7 HR previa aprobación del comité nacional.	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

Todo niño que se encuentre en tratamiento antituberculosis debe recibir su esquema de vacunación completo, excepto la BCG. (77,86)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En un niño contacto de madre bacteriológicamente positiva y previo descarte de TB activa, se deberá completar primero la TPI antes de administrar la vacuna BCG. (76,77). Pero es necesario realizar primero una prueba de la tuberculina, si resulta positiva es porque el niño ya se ha infectado y, en ese caso, no sería necesario la posible protección de la vacuna BCG, además de que se podrían producir reacciones hiperérgicas muy molestas para el niño.	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En niños hijos de madres seropositivas para VIH, que hayan tenido exposición perinatal, no se recomienda la aplicación de la vacuna BCG hasta que su estatus VIH negativo sea confirmado. En caso de que no se descarte el diagnóstico de VIH, hasta los primeros 18 meses vida, NO aplicar la vacuna. (87)	<i>E-IV</i> <i>R-D</i>
El test de tuberculina (PPD) puede presentar falsos positivos hasta los 6 meses de vida, debido a la sensibilización del sistema inmunológico por causa de la administración de la vacuna BCG de manera previa o la exposición a micobacterias no tuberculosas. (88) Pero si el niño es un contacto de un caso con TB, esta posible influencia en los falsos positivos no es clínicamente significativa y se debe decidir en base al resultado de la prueba de la tuberculina, sin pensar en estos factores.	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

### Educación para la salud

Se recomienda realizar un proceso de diálogo entre el afectado por TB, su familia, el personal de salud y/o el agente/promotor comunitario para lograr la adopción de una conducta colectiva que disminuya el riesgo de infección por TB en la comunidad. (89)	<i>E-Ib</i> <i>R-A</i>
Se recomienda a todo el personal de salud incorporar en cada una de sus consultas la identificación de SR y medidas preventivas.	✓
Los estudios realizados en afectados con TB han evidenciado que el desconocimiento de la enfermedad, la falta de apoyo familiar y consejería médica son razones que limitan la adherencia al tratamiento. Por lo tanto, se recomienda desarrollar procesos de educación para la salud integral que garanticen la adherencia al tratamiento. (90,91)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

## 14.2 Diagnóstico de la TB

### Criterios para el diagnóstico de TB en el adulto (Anexo 3)

1. Criterio clínico	
Tos con expectoración por más de 15 días (SR) con o sin hemoptisis. Síntomas generales: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor torácico y astenia. En TB extrapulmonar síntomas y signos específicos por daño en órganos diana. (24,34,92)	E-III
2. Criterio bacteriológico	
<p>Se recomienda realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baciloscopia, cultivo (93-95)</li> <li>PCR en tiempo real (96,97), esta herramienta diagnóstica será aplicada a toda persona con sintomatología sugestiva de TB*.</li> </ul> <p>*Según la OMS la tendencia a nivel mundial será el uso de PCR en tiempo real como primera herramienta de diagnóstico, misma que el país progresivamente cumplirá.</p>	E-Ia R-A
Se recomienda el diagnóstico con PCR tiempo real para detectar <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB) y resistencia a rifampicina (R), adicionalmente se debe solicitar la prueba de Nitrato Reductasa para determinar la resistencia a isoniacida (H). (96,98)	E-III R-C
Se recomienda emplear el cultivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> porque permite detectar la enfermedad en muestras con escasa cantidad de bacilos no detectables por la baciloscopia (TB infantil y TB extrapulmonar). (95,99)	E-III R-C
Se recomienda realizar cultivo y PCR en tiempo real cuando existen afectados con baciloscopia negativa, asociado a cuadro clínico y radiológico sugestivo de TB. (95)	E-III R-C

**Tabla 1. Uso de PCR en tiempo real**

En el diagnóstico de TB pulmonar, extrapulmonar y resistencia a la rifampicina
<p>Se recomienda el uso de PCR en tiempo real para la detección de TB Pulmonar en los siguientes casos:</p> <p>a. Muestra de esputo, lavado gástrico y aspirado bronquial en adultos. (Con enfoque en grupos de riesgo: <i>Ver criterio epidemiológico en los grupos vulnerables y/o con factores de riesgo</i>). La microscopía y cultivo convencional siguen siendo esenciales para el seguimiento del tratamiento y para la realización de PSD a los medicamentos antituberculosos.</p> <p>Se recomienda el uso de PCR en tiempo real para la detección de TB extrapulmonar en los siguientes casos (100):</p> <p>a. Muestra de líquido Cefalorraquídeo ante sospecha de TB Meníngea. b. Nódulos linfáticos y otros tejidos (Óseos).</p> <p>NO son aplicables las muestras de orina, sangre y heces, por falta de evidencia.</p> <p>En caso de presentarse, entre pruebas fenotípicas y moleculares; resultados discordantes de resistencia a drogas, deberá utilizarse el resultado de las pruebas fenotípicas y el criterio clínico para la valoración del caso, hasta que la discrepancia sea resuelta. (101)</p>

Adaptado de: WHO. Xpert MBT/RIF implementation manual. 2014. (100)  
Elaboración: Propia

Se recomienda realizar la PSD convencional (por método de proporciones) para confirmar resultados y evaluar resistencia a drogas de primera y segunda línea. (102)	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>
Se recomienda emplear la PCR en tiempo real como primera prueba diagnóstica en líquido cefalorraquídeo (LCR) ante sospecha de TB meníngea. (103,104)	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>
Se recomienda emplear la PCR en tiempo real con muestras de nódulos linfáticos y otros tejidos (óseo), ya que esta prueba tiene una alta sensibilidad, especificidad y corto tiempo de diagnóstico. (103,105)	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>
No se recomienda realizar, como única prueba diagnóstica el PCR en tiempo real en líquido pleural debido a su baja sensibilidad (106); sin embargo, debido a su alta especificidad y valor predictivo, se recomienda utilizar PCR como prueba confirmatoria de TB pleural cuando el análisis de los niveles de ADA en líquido pleural no es concluyente. (107)	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>

Si la PCR reporta presencia de MTB y resistencia a rifampicina “R”, debe ser evaluada por el Comité Técnico Asesor de TB.	✓
En el país actualmente no se cuenta con pruebas rápidas para la detección de resistencia a Fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea. Por lo tanto, se sugiere realizar la implementación de Genotype MTBDRs/, recomendado por la OMS, como apoyo al diagnóstico y elección del tratamiento de TBMDR. Y cuando esta prueba esté disponible, se le debería realizar a todos los pacientes con TB-RR o TB-MDR.	✓
<b>3. Criterio imagenológico</b>	
Se recomienda utilizar la radiografía de tórax como soporte al diagnóstico clínico de la TB, pues tiene alta sensibilidad y moderada especificidad. Sirve para evaluar localización, extensión e incluso severidad de la enfermedad. (95,108) Otros estudios de Imagenología que se pueden utilizar son: ecografía, tomografía computarizada de tórax y resonancia magnética, pero se recomienda su análisis conjuntamente con el cuadro clínico y hallazgos bacteriológicos. (109)	E-III R-C
<b>4. Examen histopatológico</b>	
Se recomienda el examen histopatológico como apoyo al diagnóstico de TB extrapulmonar; la presencia de granuloma de tipo “específico” (caseoso) en tejidos observados con microscopía óptica sugiere diagnóstico presuntivo de TB. Es muy importante que una fracción de la muestra extrapulmonar se coloque en solución fisiológica o agua destilada estéril y sea enviada para BAAR y cultivo. (110)	E-Ib R-A
Se recomienda el estudio anatomopatológico de la placenta y líquido amniótico como prueba diagnóstica de infección congénita, siempre que exista el antecedente de TB materna durante el embarazo. (111)	E-Ib R-A
<b>5. Criterio epidemiológico y/o factores de riesgo en los grupos vulnerables</b> (21,112–114)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Recaída en afectado con diagnóstico de TB sensible o TB resistente.</li> <li>b. Persona previamente tratada por TB, cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o no documentado, también se incluye a los tratamientos particulares.</li> <li>c. Antecedente de tratamientos múltiples (más de dos episodios previos de TB).</li> <li>d. Casos diagnosticados de TB con comorbilidades: TB/VIH, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, tratamiento inmunosupresor, afecciones intestinales (trastornos de la absorción).</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>e. Residentes en zonas endémicas de TB.</li> <li>f. Residentes de albergues, asociaciones que atienden adicciones, habitantes de calle.</li> <li>g. Contacto de persona que falleció por TB.</li> <li>h. Personas privadas de su libertad (PPL). PPL con fracaso al tratamiento de TB sensible.</li> <li>i. Talento Humano (trabajadores, profesionales, estudiantes) en establecimientos de salud y centros de privación de libertad.</li> <li>j. Contactos de caso confirmado de TB MDR y RR con BK (+).</li> <li>k. Afectados que reciben esquema para TB sensible que continúan con baciloscopia positiva al segundo mes de tratamiento.</li> <li>l. Afectado que se encuentran en tratamiento para TB sensible que posterior a la negativización su BK vuelve a ser positiva (reversión).</li> <li>m. Fracaso a esquema con medicamentos de primera y segunda línea.</li> <li>n. Pérdida en el seguimiento que ha sido recuperado.</li> <li>o. Antecedente de irregularidad en el tratamiento.</li> <li>p. En personas con alta sospecha (clínica y/o radiológica) de TB con BK (-).</li> <li>q. Afectados con coinfección TB/VIH que tengan fracaso de tratamiento de TB sensible.</li> <li>r. Afectados que reciben tratamiento de TB sensible y continúan con BK (+) al finalizar el mes de extensión del tratamiento.</li> <li>s. Afectados con sospecha de fracaso de tratamiento estandarizado o individualizado.</li> <li>t. Contactos de un afectado con TB Resistente (TB R).</li> <li>u. Embarazadas.</li> <li>v. Adulto mayor.</li> </ul>	<p><i>E-Ib</i> <i>R-A</i></p>
<p>Usar PCR en tiempo real al 100% de los grupos vulnerables y/o con factores de riesgos para el diagnóstico de TB sensible o TB resistente. (103,115)</p> <p>La tendencia en el país es que en un futuro muy cercano se realice esta PCR en tiempo real a todos los casos sospechosos de padecer TB.</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En afectados de grupos vulnerables y/o con factores de riesgo que presenten una baciloscopia positiva con resultado desde una cruz (+) y resistencia confirmada a rifampicina por PCR en tiempo real, se recomienda realizar la prueba de Nitrato Reductasa (GRIESS) y PSD (método de proporciones) para diagnóstico de TB R. (19,116)</p> <p>Adicionalmente, cuando esté disponible en el país, una prueba de Genotype MTBDRs/ para detección de posible resistencia a fluoroquinolonas e inyectables.</p>	<p><i>E-IV</i> <i>R-D</i></p>

<b>6. Criterio inmunológico</b>	
<p>En todas las personas, que por cualquier indicación iniciarán una TPI, se recomienda descartar TB activa mediante diagnóstico clínico y radiografía de tórax. En Ecuador se deben priorizar los siguientes grupos cuando presenten una reacción al PPD* igual o mayor en su diámetro a 5mm: personas que van a iniciar tratamiento anti TNF, pacientes con Silicosis, pacientes con diálisis, y PVV. (117) Ver el algoritmo TB latente. (Anexo 9)</p> <p>*El Derivado Proteínico Purificado (PPD) permite detectar infección tuberculosa, aún, sin que se desarrolle la enfermedad. (114,117).</p>	<p><i>E-Ib</i> <i>R-B</i></p>
<p>Se recomienda a todo afectado de TB ofertar y realizar la prueba de VIH conforme a la normativa de la estrategia de prevención y control de VIH/SIDA. (118)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

### **Criterios para el diagnóstico de TB en niños y adolescentes (Anexos 5, 6 y 7)**

<p>Se recomienda que todo médico investigue TB en niños y adolescentes con tos crónica principalmente en contactos con TB bacteriológicamente positiva. (67)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>La confirmación del diagnóstico TB infantil es difícil porque en su mayoría los casos son paucibacilares. En niños menores de cinco años que no expectoran se recomienda considerar los criterios: epidemiológico, clínico, bacteriológico, radiológico e inmunológico. (119)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En caso de no existir los criterios previamente mencionados y ante la sospecha de TB, se recomienda aplicar los criterios de Stegen y Kaplan modificados por Toledo. (120) Ver anexo 6.</p>	<p><i>E-IV</i> <i>R-D</i></p>
<b>1. Criterio epidemiológico</b>	
<p>En niños menores de 5 años que se encuentren en contacto con personas afectadas por TB Sensible o Resistente a medicamentos, se debe realizar la prueba de PCR en tiempo real. (121–123) El riesgo de infección es particularmente alto en niños viviendo con un adulto afectado con TB pulmonar y debe descartarse la presencia de enfermedad tuberculosa activa en el niño.(67,124)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda investigar el antecedente epidemiológico, considerando que detrás de un niño con TB siempre hay un adulto con bacteriología positiva y las principales fuentes de exposición están en su entorno como: lugar de residencia, centros educativos y centros de cuidado infantil. (67,125,126)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

<p>Se recomienda averiguar el tiempo de contacto con el afectado de TB bacteriológicamente confirmado, debido a que el niño desarrolla la enfermedad de TB generalmente dentro del año siguiente a la exposición e infección con el bacilo. (127)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Prevía administración de terapia preventiva con isoniacida (TPI) se recomienda verificar si el niño menor de 5 años, contacto de un afectado TB bacteriológicamente confirmada, no recibió la misma.</p>	<p>✓</p>
<p>Se recomienda averiguar si el niño o adolescente ha sido vacunado, confirmar con el carnet de vacunación, así como observar la presencia o no de cicatriz producida por la BCG.</p>	<p>✓</p>
<p>Se recomienda descartar TB en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niños menores de 5 años con sospechas de TB.</li> <li>- Afectados con comorbilidades inmunosupresoras, priorizando a los menores de 15 años. (67)</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Cuando hay sospecha de TB-MDR en niños se recomienda investigar (128,129):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contacto de caso conocido MDR.</li> <li>▪ Contacto de un caso TB que murió en tratamiento y con sospecha de TB-MDR.</li> <li>▪ Contacto cuya fuente primaria sigue con BK+ después de 2 meses de tratamiento.</li> <li>▪ Contacto de caso con historia de TB tratada previamente o con historia de interrupción del tratamiento.</li> <li>▪ Niño con TB bacteriológicamente comprobada y que no responde al tratamiento.</li> <li>▪ Niño con TB recurrente después de un tratamiento con adherencia.</li> <li>▪ Todos estos casos deben confirmarse con PSD.</li> <li>▪ Si la PSD reporta resistencia, debe ser evaluado por el comité técnico asesor de TB.</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>2. Criterio clínico</b></p>	
<p>En los niños las manifestaciones clínicas específicas no son evidentes, por lo que se recomienda evaluar* (128,130):</p> <p>Síntomas respiratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tos persistente que no mejora y expectoración</li> <li>• Hemoptisis</li> </ul> <p>Manifestaciones sistémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre persistente por más de 14 días</li> <li>• Disminución de apetito o no se alimenta adecuadamente</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida o no ganancia de peso</li> <li>• Astenia</li> <li>• Decaimiento</li> <li>• Sudoración nocturna</li> <li>• Hematuria</li> <li>• Decaimiento e irritabilidad</li> </ul> <p>Signos y sugestivos para TB extrapulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deformidad ósea vertebral (sifosis)</li> <li>• Linfadenopatía cervical no dolorosa</li> <li>• Meningitis de inicio subagudo (debe investigarse si no hay respuesta a tratamiento antibiótico)</li> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Derrame pericárdico</li> <li>• Abdomen distendido con ascitis</li> <li>• Hipertrofia de articulaciones no dolorosa</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<p>Los factores de riesgo para infección tuberculosa latente y desarrollo de enfermedad en niños son (131,132):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Contacto con afectado TB bacteriológicamente positiva</li> <li>2. Edad (lactantes, niños menores de cinco años)</li> <li>3. Infección por VIH</li> <li>4. Desnutrición</li> <li>5. Inmunodepresión, primoinfección reciente</li> <li>6. Población en condiciones de vulnerabilidad como habitantes de la calle</li> </ol> <p>La infección puede progresar a afectación pulmonar y/o diseminación extrapulmonar (meníngea, ganglionar, etc.)</p>	<i>E-IIb</i> <i>R-B</i>
<b>3. Criterio bacteriológico</b>	
<p>En los niños que no expectoran, niño menor de 5 años con sospecha de TB pulmonar, se busca BAAR en secreciones broncopulmonares que reposan en el contenido gástrico. (133)</p> <p>Se recomienda tomar dos muestras en el mismo momento mediante aspirado gástrico. Este procedimiento debe llevarlo a cabo personal entrenado con las medidas de bioseguridad necesarias, realizarse en la mañana en ayunas, antes de que el niño se incorpore o mueva, con una sonda nasogástrica estéril.</p> <p>Estas muestras deben procesarse para pruebas de baciloscopia, cultivo y PCR en tiempo real y deben enviarse inmediatamente al laboratorio porque la acidez del jugo gástrico afecta a la viabilidad del bacilo. (21)</p>	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>

<p>Se recomienda que toda muestra obtenida por lavado gástrico o inducción de esputo sea cultivada, debido a la escasa población bacilar. (134)</p> <p>El cultivo de MTB es gold estándar para la confirmación de TB por laboratorio y es necesario para detectar resistencia a drogas antituberculosas y genotipificación.</p> <p>El cultivo debe realizarse a todo tipo de muestra independiente de si se realizó baciloscopia o PCR en tiempo real. (21)</p>	<p><i>E-IIa</i> <i>R-B</i></p>
<b>Uso de PCR en tiempo real para el diagnóstico de TB en niños y adolescentes</b>	
<p><b>TB pulmonar y resistencia a la rifampicina</b></p> <p>Se recomienda usar PCR en tiempo real como primera prueba diagnóstica para TB sensible o TB resistente en todos los niños menores de 5 años y adolescentes de grupos vulnerables y/o con factores de riesgo. (103,135)</p>	<p><i>E-Ia</i> <i>R-A</i></p>
<p><b>TB extrapulmonar y resistencia a la rifampicina</b></p> <p>Se recomienda emplear PCR en muestras de nódulos linfáticos en niños con sospecha de TB extrapulmonar. (103,136)</p>	<p><i>E-IIb</i> <i>R-B</i></p>
<p>Se recomienda emplear la PCR en tiempo real como primera prueba diagnóstica en LCR en niños con sospecha de meningitis tuberculosa. Un resultado negativo debe conducir a la realización de otras pruebas diagnósticas. (103)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Observaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un niño con alta sospecha clínica de TB debe ser tratado aun cuando el resultado de la PCR en tiempo real sea MTB no detectado o la prueba no esté disponible.</li> <li>• La cantidad de muestra requerida para realizar el PCR en tiempo real no debe ser menor a 1cc.</li> <li>• El uso de PCR en tiempo real para muestras de orina, sangre y heces, no es aplicable por falta de evidencia.</li> <li>• En muestras del líquido pleural, es baja la sensibilidad de la prueba de PCR en tiempo real. Se debe preferir la biopsia.</li> </ul>	
<p>Se recomienda ofertar y realizar en forma rutinaria la prueba de VIH a todo niño afectado, conforme a la normativa de la estrategia de prevención y control de VIH/SIDA. (137)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<b>4. Criterio radiológico</b>	
<p>Se recomienda el uso de la radiografía de tórax; sin embargo no existe imagen patognomónica de TBP, pero existen imágenes altamente sospechosas.</p> <p>La imagen más común es una opacidad pulmonar persistente junto con adenopatía hilar o subcarinal. Un patrón miliar en niños es altamente sugestivo de TB. (138)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

Se recomienda tomar siempre una placa de RX de tórax postero-anterior (PA) y otra lateral (L). (139)	E-III R-C
En edades tempranas de la adolescencia los patrones son muy similares a los presentados en adultos, con derrames pleurales, infiltrados apicales, formación de cavernas; pero también pueden presentar el complejo primario (lesión pulmonar más linfadenopatía hilar diagnosticado por medio de ecografía). Las formas clínicas de TBEP, especialmente la meníngea, pueden cursar con radiografía de tórax normal. (123)	E-IIb R-B
<b>5. Criterio inmunológico</b>	
El Derivado Proteínico Purificado (PPD) permite detectar infección tuberculosa, aún antes que la enfermedad se haga evidente clínicamente. El resultado deberá informarse en milímetros (mm.) En niños menores de cinco años el resultado de PPD puede ser reactivo por la vacuna de BCG. (117,128) En niños menores de 6 meses, la fiabilidad de PPD decrece porque la respuesta del mecanismo inmune no se ha desarrollado completamente. (128) Ver el algoritmo TB infección latente (Anexo 9).	E-III
<b>6. Criterio histopatológico</b>	
Se recomienda dejar como última opción el estudio de histopatología considerándose que es imposible diferenciar <i>M.tuberculosis</i> de otras micobacterias en muestras teñidas. (140)	E-III R-C

\*Los criterios para sospecha de TB según OMS son: Contacto, fiebre, pérdida o no ganancia de peso, respuesta a antibióticos, nódulos palpables y síntomas generales. (128)

## Criterios para el diagnóstico de TB extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar (TBEP) es otra forma de infección que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar, debido a su difusión hematogena y/o linfática, representando del 20 al 25% de los casos de enfermedad tuberculosa. Los sitios más comunes de TB extrapulmonar son: ganglios, tracto genitourinario, pleura diseminada o miliar, huesos, articulaciones, sistema nervioso central, peritoneo y otros órganos abdominales. (141)	E-IIb R-B
En ciertas tuberculosis extrapulmonares como la TB intestinal se debe investigar a <i>Mycobacterium bovis</i> como agente causal. (142,143)	E-III R-C
En los PVV la tuberculosis extrapulmonar representa hasta el 60% de todas las TB en general. La localización más frecuente en este grupo es la ganglionar seguida de la genitourinaria y la osteoarticular siendo el resto de localizaciones menos frecuentes. (144)	E-III R-C

<p>Se recomienda investigar síntomas generales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) y síntomas focalizados en algún órgano o sistema en el que se sospechala presencia de TBEP. El criterio clínico es fundamental en la TB extrapulmonar debido a que los pacientes que presentan esta patología generalmente son paucibacilares. (141,145)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En PVV afectadas con TB, de acuerdo a un estudio ecuatoriano realizado en un centro de VIH entre los años 2003 al 2013, se encontró que la sintomatología más frecuente en este grupo es (146):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre 78.1%</li> <li>• Pérdida de peso 75.1%</li> <li>• Astenia 57.8%</li> <li>• Diarrea 46.6%</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Cuando la TB extrapulmonar está focalizada en un órgano o sistema, el diagnóstico definitivo debe realizarse mediante biopsia o punción con aguja fina (PAAF) cuyo contenido se someterá a baciloscopia, PCR en tiempo real, cultivo/tipificación y método de proporciones, adicional a ello puede apoyarse el diagnóstico con la determinación de la enzima adenosindeaminasa (ADA). (141)</p> <p>Si la TB no está focalizada, o existe dificultad para obtener muestras microbiológicas, pueden ser de gran ayuda en la aproximación diagnóstica la radiografía y otras técnicas de imagen como la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Técnicas isotópicas como la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) detectan precozmente la actividad inflamatoria pero sus hallazgos son inespecíficos para el diagnóstico. (141)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>TB ganglionar</b></p>	
<p>Representa del 30 al 40% de los casos de TBEP. Los ganglios linfáticos más frecuentemente afectados son (141):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cervicales</li> <li>• axilares</li> <li>• torácicos</li> <li>• abdominales</li> </ul> <p>La evolución natural de un ganglio que haría sospechar de TB es la siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ganglios firmes coalescentes</li> <li>• ganglios fluctuantes</li> <li>• disrupción de la piel</li> <li>• abscesos o fistulización</li> <li>• cicatrización</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

Se recomienda realizar la evaluación de una persona con linfadenopatías comenzando con historia clínica y examen físico completo. Si lo anterior no explica el aumento del tamaño de los ganglios, se debe realizar una citología por aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia ganglionar. (147) (Ver anexo 11)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
El diagnóstico diferencial es amplio e incluye infecciones, neoplasma, hiperplasia no específica reactiva del nódulo linfático, sarcoidosis y enfermedades del tejido conectivo. (147)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En los niños principalmente se deberá realizar el diagnóstico diferencial con la linfadenitis causada por micobacterias no tuberculosas. (147)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En los PVV la linfadenitis tuberculosa es frecuente, hasta un 60% de los pacientes y se asocia con afectación pulmonar. Por lo general, esta se presenta cuando el conteo de CD4 es menor a 300 células por ml. (148)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<b>TB pleural</b>	
<p>Representa el 20% de los casos de TBEP (141). Las manifestaciones clínicas más comunes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fiebre</li> <li>• sudoración nocturna</li> <li>• pérdida de peso</li> </ul> <p>Síntomas y signos propios del derrame pleural:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dolor torácico del tipo pleurítico</li> <li>• disnea</li> <li>• desplazamiento de tráquea y mediastino alejándose del derrame</li> <li>• expansión torácica disminuida</li> <li>• percusión mate y murmullo vesicular disminuido en el lado del derrame</li> </ul> <p>La radiografía de tórax muestra típicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radiopacidad homogénea unilateral</li> <li>• borramiento de uno o los dos ángulos (costodiafragmático y/o costofrénico) borde cóncavo superior (curva de Damoiseau, triángulo de Grocco), descartando una condensación neumónica.</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda hacer diagnóstico diferencial de TB Pleural con cáncer, derrame paraneumónico, embolismo pulmonar, absceso hepático amebiano (derrame pleural derecho) y empiema bacteriano. (137)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

El método diagnóstico más sensible y específico en este tipo de patología es la determinación del ADA. (141)	E-III R-C
En los PVV no se recomienda realizar la toma del líquido pleural mediante el uso de la PAAF debido a su baja sensibilidad y especificidad, por tanto, se debe realizar la determinación de ADA. (141)	E-III R-C
<b>TB abdominal</b>	
Se recomienda investigar cualquier masa abdominal en la cercanía del estómago o del ciego, ya que puede tratarse de TB gastrointestinal. Puede presentarse como un cuadro abdominal agudo. Su localización puede ser gastrointestinal, mesentérica, peritoneal o genitourinaria. La etiología más frecuente es debido a la ingesta <i>M. bovis</i> , a través de productos lácteos no pasteurizados. La presentación más frecuente es la ileocecal. (141)	E-III R-C
Se recomienda investigar la presencia de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ascitis</li> <li>• fiebre</li> <li>• pérdida de peso</li> <li>• hepatomegalia</li> <li>• adenopatías y/o masas abdominales</li> </ul> Estos síntomas son comunes en los afectados con TB peritoneal. (149)	E-III R-C
En los casos de ascitis, se recomienda realizar la extracción y análisis del líquido peritoneal con ADA.	✓
Se debe realizar diagnóstico diferencial de la TB gastrointestinal con la amebiasis, linfoma, cáncer de colon, plastrón apendicular, enfermedad de Crohn, salpingitis, absceso o embarazo ectópico roto. (147)	E-III R-C
<b>TB renal</b>	
Es causada por diseminación hematógena del bacilo, bien por una reactivación tardía de la infección o en el curso de una afectación diseminada (141), con cuadro clínico crónico e indoloro.	E-III R-C
Para aumentar la sensibilidad del diagnóstico se deben recoger por la mañana entre 3 a 6 muestras seriadas de orina para cultivo (este procedimiento aumenta la sensibilidad del 30% con una sola muestra al 80-90% con las múltiples determinaciones). (141) La tomografía y ecografía de abdomen orientan al diagnóstico.	E-III R-C
Ante la presencia de hematuria inexplicable, piuria aséptica, disuria, nicturia, polaquiuria prolongada e infecciones urinarias a repetición con orina ácida y aumento de glóbulos rojos o de leucocitos en orina, se recomienda sospechar en TB e iniciar tratamiento inmediato.	✓

<b>TB pericárdica</b>	
<p>En el examen clínico se puede encontrar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taquicardia</li> <li>• presión arterial baja</li> <li>• ruidos cardíacos apagados, frote pericárdico y signos de insuficiencia cardíaca derecha</li> <li>• signos de taponamiento cardíaco (150)</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>El diagnóstico de imagen se establece mediante la radiografía de tórax que revelará una silueta cardíaca en garrafón. Ante la sospecha, se debe solicitar ecocardiograma para valorar complicaciones como taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva. En el ECG se pueden encontrar cambios en el segmento ST y onda T con complejos QRS de bajo voltaje. Se recomienda, para el diagnóstico definitivo, realizar pericardiocentesis, y/o una ventana pericárdica con biopsia por personal especializado, y un ADA del líquido pericárdico. (144)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<b>TB meníngea</b>	
<p>Se recomienda tomar en cuenta los siguientes síntomas y signos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• malestar general</li> <li>• cefalea y fiebre (luego de dos o tres semanas la cefalea se vuelve persistente)</li> <li>• meningismo</li> <li>• vómitos</li> <li>• confusión</li> <li>• irritabilidad</li> <li>• cambio de conducta</li> <li>• signos neurológicos focales y convulsiones</li> </ul> <p>También suele presentarse parálisis de pares craneales, comúnmente el III, IV y VI.</p> <p>El deterioro clínico rápido está asociado con el desarrollo de hidrocefalia comunicante. (141)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda apoyarse en el análisis del LCR. La realización de una punción lumbar es segura siempre y cuando se haya descartado mediante estudio de imagen la presencia de lesiones ocupativas de espacio y debe intentarse para descartar otros diagnósticos graves como meningitis bacteriana o criptocócica.</p> <p>En la meningitis por TB la presión de apertura del LCR está elevada; el aspecto del LCR es xantocrómico, transparente, el conteo de leucocitos revela linfocitosis (las primeras 48 a 72 horas puede haber predominio polimorfonuclear), proteínas aumentadas y glucosa normal o ligeramente disminuida; la microscopía rara vez revela BAAR; el cultivo demora y con frecuencia es negativo; un ADA elevado contribuye al diagnóstico. En casos de hidrocefalia está recomendada la cirugía. (141)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

Se recomienda realizar una tomografía cerebral y fondo de ojo antes de la punción lumbar.	✓
Ante diagnóstico presuntivo de TB meníngea se recomienda iniciar tratamiento antituberculosis de forma inmediata. (141)	E-III R-C
Se recomienda el uso de la PCR en tiempo real, debido a la urgencia del diagnóstico, cuando se tenga una alta sospecha clínica y las baciloscopias sean negativas.	✓
<b>Tuberculosis cutánea</b>	
La TB cutánea puede ser exógena por la inoculación directa del microorganismo en la piel (chancro tuberculoso y tuberculosis verrucosa cutis). También puede ser endógena, que suele ocurrir en individuos previamente infectados, por diseminación por contigüidad (escrofuloderma y tuberculosis periorificial) o por vía hematológica (abscesos tuberculosos metastáticos y lupus vulgaris). Esta última también puede ser secundaria a extensión linfática o infección desde un foco contiguo. (141) Pueden ser además una manifestación de hipersensibilidad a las tuberculoproteínas de <i>M. tuberculosis</i> como es el caso del eritema nodoso.	E-III R-C
Se recomienda realizar biopsia y cultivo para micobacterias en lesiones típicas con granulomas calcificados.	E-IV
<b>Tuberculosis ósea y osteoarticular</b>	
La TB ósea es una afectación secundaria, que se produce a partir de un foco pulmonar diseminado por vía hematológica y representa el 10% de los casos de TB extrapulmonar. A pesar de esto, la evidencia de lesión pulmonar activa es de 30-50%. La localización en columna vertebral, rodilla y cadera son las más frecuentes, siendo común la localización sobre todo en la parte inferior de la columna dorsal y lumbar (50%). La TB tiene mayor predilección por epífisis y metáfisis, secundaria a afectación articular. La lesión es típicamente destructiva, devolución lenta excéntrica, con escasa reactividad del hueso adyacente aunque a veces puede acompañarse de reacción perióstica y masa de partes blandas (absceso frío). (151)	E-III R-C
Los niños han sido los más afectados con la TB musculoesquelética debido al aumento de la vascularidad de sus huesos durante el crecimiento, resultado de la infección primaria, pueden presentar discitis tuberculosa debido a la vascularización de los discos intervertebrales. (151)	E-III R-C

<p>El diagnóstico de certeza se debe realizar a través de una biopsia por aspiración con aguja fina de la zona afectada y cultivo (muestra en solución fisiológica). Este estudio muestra un resultado más preciso con un procedimiento menos invasivo.</p> <p>Los estudios de radiografía, tomografía computarizada y resonancia magnética pueden aportar al diagnóstico, siendo esta última recomendada para el diagnóstico de espondilitis tuberculosa. (151)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<b>TB miliar o diseminada</b>	
<p>En los PVV el diagnóstico diferencial de la TB miliar debe hacerse con la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>, la infección diseminada por complejo <i>Mycobacterium avium</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i> y el síndrome neoplásico. En los niños debe diferenciarse de la neumonitis intersticial linfoide (147) entre otras.</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

## Criterios para el diagnóstico TB pulmonar en PVV (Anexo 8)

<b>1. Criterio clínico</b>	
<p>Los siguientes signos y síntomas en PVV permiten una aproximación diagnóstica para TB cuando se presentan de forma concomitante (152,153):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fiebre</li> <li>• tos (de cualquier duración)</li> <li>• pérdida de peso</li> <li>• sudoración nocturna</li> </ul>	<p><i>E-IIa</i> <i>R-B</i></p>
<p>Otros síntomas o manifestaciones clínicas son (138):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomegalia</li> <li>• Malestar general</li> <li>• Fatiga</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda siempre investigar la tos en el afectado con VIH, independientemente de sus características o duración, recogiendo dos muestras de esputo para el diagnóstico bacteriológico.</p> <p>La tos crónica y la hemoptisis son menos frecuentes porque hay menos cavitación, inflamación e irritación endobronquial. (154)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

2. Criterio bacteriológico	
<p>No existe un consenso para realizar el diagnóstico de TB en un paciente PVV (155). Esta guía recomienda como métodos de diagnóstico la realización de los siguientes exámenes (154):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dos baciloscopias de esputo</li> <li>• PCR en tiempo real</li> <li>• cultivo</li> <li>• genotipificación y</li> <li>• prueba de sensibilidad a drogas</li> </ul> <p>Adicionalmente, se recomienda obtener las muestras para estas pruebas mediante un lavado bronqueoalveolar si se cuenta con los equipos para realizar dicho procedimiento. (156)</p>	<p>E-III R-C</p>
<p>Se recomienda el uso del cultivo como examen de rutina, que es más sensible que la baciloscopia y puede aportar a la confirmación bacteriológica considerando que con frecuencia estos pacientes son paucibacilares. (157)</p>	<p>E-III R-C</p>
<p>Se recomienda realizar la búsqueda de micobacterias con resistencia a fármacos a través del test de PCR en tiempo real y PSD. (158,159)</p>	<p>E-III R-C</p>
3. Criterio radiológico	
<p>Las manifestaciones radiográficas de tuberculosis en PVV están en relación con el conteo de células CD4. Éstas se resumen en la Tabla 2. (109)</p>	<p>E-Ib R-B</p>
<p>Se recomienda descartar TB pulmonar y extrapulmonar en pacientes con VIH.</p>	<p>✓</p>

**Tabla 2. Signos radiológicos en personas con VIH y TB pulmonar**

Radiografía de tórax en personas con VIH y TB pulmonar	
Inmunodeficiencia leve (CD4:200-499 cel/ml)	Inmunodeficiencia severa (CD4: <200 cel/ml)
Cavitación	Cavitación (muy rara)
Infiltrados en lóbulos superiores	Infiltrados en lóbulos inferiores
Infiltrados bilaterales	Infiltrados unilaterales
Derrame pleural	Derrame pleural (poco frecuente)
Linfadenopatía intratorácica (poco frecuente)	Linfadenopatía intratorácica
Fibrosis pulmonar y pérdida de Volumen	Infiltrado intersticial difuso
Consolidación	Rayos X de tórax normal

Tomado de: OPS/OMS. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Versión 2010. Washington, D.C. (137)

En PPV se recomienda, para apoyar el diagnóstico de TB, considerar la presencia de factores de riesgo como tabaquismo, edad avanzada, exposición al humo de carburantes de biomasa. (160)	E-Ia R-A
---	-------------

### Diagnóstico diferencial de la TB pulmonar con bacteriología negativa en PPV

En PPV sospechoso de TB pulmonar con baciloscopia negativa se recomienda realizar diagnóstico diferencial considerando otras patologías. (137)	E-III R-C
Se recomienda la búsqueda de condiciones indicadoras de inmunodeficiencia avanzada como la candidiasis oral, lo que podría orientar la búsqueda de otras posibles infecciones oportunistas. (137)	E-III R-C
Se recomienda en PPV, hacer el diagnóstico diferencial entre <b>neumonía bacteriana aguda de la comunidad</b> (el patógeno más común es <i>Streptococcus pneumoniae</i> ) y tuberculosis pulmonar. (161)	E-III R-C
Se recomienda hacer el diagnóstico diferencial con <b>neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i></b> patología frecuente y con alta mortalidad en personas con VIH. Para el diagnóstico definitivo se debe buscar la presencia de quistes en esputo inducido, lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial. (162) El diagnóstico probable se hace ante la respuesta clínica a una prueba terapéutica con trimetropin sulfametoxazol a altas dosis. (137)	E-III R-C
La <b>histoplasmosis</b> en PPV se presenta como enfermedad oportunista frecuente con síntomas respiratorios leves o ausentes, se recomienda incluir esta patología dentro del diagnóstico diferencial de infiltrado miliar con baciloscopia negativa. (163)	E-III R-C

**Tabla 3. Determinantes clínicos para diagnóstico diferencial de tuberculosis pulmonar en PVV**

Enfermedades infecciosas	
Diagnóstico	Determinantes Clínicos
Neumonía bacteriana	Fiebre, responde a antibióticos
Absceso pulmonar	Tos, fiebre persistente Nivel hidroaéreo en la radiografía de tórax
Bronquiectasias	Tos con abundante esputo. Responde a antibióticos.
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Tos seca, fiebre y disnea progresiva RX de tórax normal o sugestiva.
Histoplasmosis	Provenir de un área endémica Fiebre y pérdida de peso Síntomas respiratorios leves o ausentes Pancitopenia Hepatoesplenomegalia RX de tórax normal o sugestiva con infiltrado miliar
Enfermedades no infecciosas	
Asma	Tos y disnea intermitentes y recurrentes, sibilancias generalizadas. Reversible espontáneamente o con broncodilatadores. Inicio nocturno y con el esfuerzo.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Síntomas y signos de falla cardíaca: ortopnea, disnea paroxística nocturna, hemoptisis, congestión hepática, edema de miembros inferiores (criterios de Framingham).

Tomado de: OPS/OMS. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica. Versión 2010. Washington, D.C. (137)

## 14.3 Tratamiento de la TB

El esquema de tratamiento no está basado en la localización de la enfermedad (pulmonar o extrapulmonar). Para la asignación del esquema se debe consultar y registrar el historial farmacológico y tiempo del tratamiento previo si fuera el caso.

Los esquemas de tratamiento se dividen en dos grupos TB sensible y TB resistente y deben ser administrados de acuerdo al peso corporal del paciente. Adicionalmente debe ser directamente observado en el 100% de los casos y dosis. (71)

### 14.3.1 Esquemas para casos con TB sensible

Se utiliza una combinación de cuatro fármacos de primera línea antituberculosis:

**Tabla 4. Esquemas de tratamiento para casos de TB sensible**

Esquema de tratamiento	Duración	Tipo de Caso TB sensible
2HRZE/4HR	6 meses	Nuevo, sin evidencia de presentar TB resistente.
HRZE	9 meses	Pérdida en el seguimiento recuperado, recaídas o fracasos, con sensibilidad confirmada a rifampicina

Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E)

**Tabla 5. Recomendaciones de dosis por kg de peso para el tratamiento TB sensible en adultos con drogas de primera línea**

Medicamentos	Dosis diarias	
	Dosis en mg/kg de peso	Máximo (mg)
Isoniacida*	5 (5-15)	300
Rifampicina*	10 (10-20)	600
Pirazinamida	25 (20-30)	2000
Etambutol	15 (15-20)	1200

\*No exceder las dosis máximas, en caso de administrarse en dosis altas en pacientes adultos consultar al Comité Técnico Asesor Interdisciplinario Zonal o Nacional de TB.

En pacientes con peso igual o mayor a 50 kg considerar la administración de dosis máximas de cada medicamento.

Modificado de: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Manejo para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador, 2010. (20)

Elaboración: Propia

## Tratamiento para casos nuevos con TB pulmonar y extrapulmonar sensible

<p>En los casos nuevos que a través de PSD presentan sensibilidad comprobada por lo menos a R y/o H se recomienda el esquema <b>2HRZE/4HR</b>. Estos incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Casos TB pulmonar bacteriológicamente positiva.</li> <li>2. Casos TB pulmonar por diagnóstico clínico.</li> <li>3. Casos TB extrapulmonar; excepto del sistema nervioso central (SNC) y osteoarticular.</li> </ol> <p>Este esquema también se debe aplicar a todos los casos nuevos que no tengan factores de riesgo para TB resistente, siempre en espera de los resultados de la PSD.</p> <p>El presente esquema se divide en dos fases: primera o fase inicial de 50 dosis <b>HRZE</b> (2 meses), seguida de una segunda o fase de consolidación de 100 dosis <b>HR</b> (4 meses). Los medicamentos en ambas fases se administrarán en forma diaria (5 días por semana en casos ambulatorios y 7 días a la semana en hospitalización y PPL). Para el cálculo de los fármacos se tomarán en cuenta 25 tomas por mes. (3,164)</p>	<p><i>E-Ia</i> <i>R-A</i></p>
<p>Se recomienda que el tratamiento directamente observado se realice por parte del personal de salud o cualquier actor social comprometido. Si el afectado no asiste a la toma de medicamentos, el equipo de salud o el agente comunitario deben realizar la visita domiciliaria dentro de las 48 horas siguientes para que este continúe el tratamiento. (165) (Ver Manual de procedimientos para la prevención y control de la tuberculosis. MSP, 2017).</p>	<p><i>E-IV</i> <i>R-D</i></p>
<p>Se recomienda no cambiar a la fase de continuación sin tener la confirmación de baciloscopia negativa o sensibilidad a isoniacida y rifampicina.</p>	<p>P</p>
<p>Se recomienda que todos los medicamentos de primera línea se administren en una sola toma. (166) En caso de presencia de intolerancia extrema (Ver acápite RAM).</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>El seguimiento de la respuesta al tratamiento en los afectados de TB pulmonar se realiza mediante baciloscopia (3), en esta guía se recomienda efectuar esta prueba mensualmente.</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

<p>Generalmente, el tratamiento de tuberculosis no requiere de hospitalización (45), salvo en afectados con formas clínicamente graves (meningitis tuberculosa, pericarditis tuberculosa) o complicaciones como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuficiencia respiratoria aguda</li> <li>• hemoptisis masiva</li> <li>• neumotórax espontáneo</li> <li>• reacciones adversas graves a fármacos antituberculosis</li> <li>• presencia de enfermedades que por su severidad al asociarse con TB pongan en riesgo la vida del afectado.</li> </ul> <p>El tratamiento continuará ambulatoriamente tan pronto como cese el motivo de su internamiento.</p>	<p><i>E-Ib</i> <i>R-A</i></p>
<p>Los casos de TB sensible previamente tratados presentan un factor de riesgo para desarrollar TB multidrogoresistente. (167) Previo inicio de tratamiento realizar siempre una PSD para comprobar sensibilidad a rifampicina, isoniacida u otros fármacos. En caso de demostrar sensibilidad para estos medicamentos se recomienda utilizar el esquema 9HRZE con monitoreo estricto a través de seguimiento bacteriológico.</p>	<p>✓</p>
<p>En casos nuevos TB sensible pulmonar con coinfección TB/VIH se recomienda un régimen de tratamiento de al menos seis meses 2HRZE/4HR. (148)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>Régimen de tratamiento estandarizado para casos nuevos con TB del SNC, ósea u osteoarticular sensible</b></p>	
<p>Se recomienda para los casos TB ósea u osteoarticular (168–170):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mal de Pott (Espondilitis Tuberculosa) <b>2HRZE/ 7-10 HR</b></li> <li>• Ósea u osteoarticular excluyendo mal de Pott <b>2HRZE/ 4-7 HR</b></li> </ul> <p>La duración del esquema debe ser decidida por el médico tratante previa validación del Comité Técnico Asesor de TB.</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda el esquema <b>2HRZE/10HR</b> para los casos de TB del SNC, inclusive en los afectados con coinfección TB/VIH. (137,171)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En los casos de meningitis tuberculosa con focalización neurológica y/o disminución del nivel de conciencia y/o coma, se recomienda la administración concomitante de prednisolona (1-2 mg/kg/día) o su equivalente durante la fase inicial por 4 semanas, con retiro progresivo. (3,172)</p>	<p><i>E-Ib</i> <i>R-A</i></p>

<p>En TB ósea u osteoarticular se recomienda reservar la cirugía para los casos de (168):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla terapéutica con infección progresiva</li> <li>• Alivio de compresión medular</li> <li>• Pacientes con presencia de signos y síntomas de deficiencias neurológicas</li> <li>• Inestabilidad de la columna vertebral</li> <li>• Destrucción severa de cartílago</li> <li>• Deformidad de la articulación</li> <li>• Grandes abscesos</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>Tratamiento con antirretrovirales en el afectado con TB/VIH</b></p>	
<p>Para reducir la morbimortalidad en el afectado con TB/VIH, se recomienda garantizar de manera permanente la adherencia al tratamiento con ARV, a través de monitoreo clínico, virológico e inmunológico mediante visitas constantes al médico tratante. Además, es importante evaluar la necesidad de diferir el tratamiento con ARV con el objetivo de (137):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar interacciones de medicamentos</li> <li>• Simplificar la identificación de RAM</li> <li>• Mejorar la adherencia al tratamiento antituberculosis</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En pacientes con diagnóstico de VIH, que no estén recibiendo TARV y sean diagnosticados de TB, se recomienda iniciar primero el tratamiento antituberculosis y, en el periodo comprendido entre las 2 y 8 semanas empezar con TARV. (173) Los pacientes con coinfección de TB/VIH y conteos de CD4 &lt; 50 cel/ml se benefician de un inicio más temprano de ARV a las dos semanas.</p>	<p><i>E-Ia</i> <i>R-A</i></p>
<p>Debido a las interacciones medicamentosas y efectos adversos de la asociación de TARV y antituberculosos (118,173), esta guía recomienda la administración de medicamentos antituberculosos en la mañana y, de ser factible, ARV en la tarde.</p>	<p><i>E-Ia</i> <i>R-A</i></p>
<p>En PVV con TB Resistente se recomienda no asociar la cicloserina e isoniacida con efavirenz. (174,175)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>Tratamiento preventivo con cotrimoxazol (TPC)</b></p>	
<p>Se recomienda que en todo afectado con coinfección TB/VIH pulmonar o extrapulmonar, indistintamente del conteo de CD4, inicie TPC al comenzar el tratamiento para TB o después de 1 a 2 días. La TPC es parte del manejo integral de todo afectado con coinfección de TB/VIH y reduce sustancialmente la mortalidad entre los afectados. (176,177)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

<b>Recomendaciones en caso de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (IRIS)</b>	
<p>En presencia de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (IRIS) se recomienda (137,176):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No suspender el tratamiento antituberculosis ni la TARV.</li> <li>• Utilizar antiinflamatorios no esteroideos para el manejo de casos leves o moderados.</li> <li>• Administrar corticoesteroides para la reducción de síntomas y efectos adversos de las formas moderadas o graves.</li> </ul>	<i>E-III R-C</i>
<p>La dosis y duración del tratamiento con corticoesteroides no ha sido establecida pero se sugiere la utilización de Prednisolona (o prednisona) (137,178) a dosis de 0.5mg/kg/día, durante 5 a 10 días en los casos graves.</p>	<i>E-IIb R-B</i>

## Recomendaciones para el Tratamiento de TB infantil

**Tabla 6. Recomendaciones para el tratamiento de TB sensible infantil con drogas de primera línea**

<b>Fármaco</b>	<b>Régimen (dosis máxima)</b>	<b>Toxicidad</b>
Isoniacida H	10 mg/kg (7-15 mg/kg) (300 mg/día)	TGOT/GPT, 1% hepatitis, Polineuropatía periférica. Convulsiones
Rifampicina R	15 mg/kg (10-20 mg/kg) (600 mg/día)	Intolerancia gastrointestinal, artralgias, Síndrome gripal, 1% hepatitis. Nefritis intersticial, color anaranjado de secreciones
Pirazinamida Z	35 mg/kg (30-40 mg/kg) (2g)	Hiperuricemia, hepatitis, intolerancia gastrointestinal, artralgias, fotosensibilidad
Etambutol E	20 mg/kg (15-25 mg/kg) (2g)*	Neuritis óptica, alteración percepción de colores

\*La concentración sérica máxima del etambutol es menor en niños que en adultos que han recibido la misma dosis mg/kg, por lo tanto la dosis a ser administrada en niños es mayor que en adultos.  
Adaptado de: Echevarría, A. M., & Baquero-Artigao, F. 2016. (179)  
Elaboración: Propia

<p>Se recomienda el esquema <b>2HRZE/4HR</b> para el tratamiento en niños de hasta 25 kg de peso. El cálculo de dosis como indica en la tabla anterior (Tabla 5).</p> <p>Se recomienda este esquema en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niños con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada o diagnosticada clínicamente.</li> <li>Todas las formas de TB extrapulmonar, excepto meningitis y TB osteoarticular. La duración total del tratamiento es de 150 dosis (6 meses): 50 dosis la primera fase (2 meses) y 100 dosis la segunda fase (4 meses). (128)</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda que los lactantes de 0 a 3 meses con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada o diagnosticada clínicamente, o con linfadenitis tuberculosa periférica se traten con <b>2HRZE/4HR</b>. Previo inicio de tratamiento debe realizarse un control hepático y ajustarse las dosis de acuerdo con el peso para evitar toxicidad. (128)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En adolescentes y niños mayores con un peso corporal superior a 25 kg se recomienda que el cálculo de las dosis se realice conforme a lo estipulado para adultos (121) (Ver esquemas para casos con TB sensible)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>Régimen de tratamiento estandarizado para casos nuevos con TB del SNC, ósea u osteoarticular sensible</b></p>	
<p>Se recomienda el esquema <b>2HRZE/10HR</b> en (128):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niños con sospecha y/o confirmación de meningitis tuberculosa</li> <li>niños con sospecha y/o confirmación de TB osteoarticular</li> </ul> <p>La duración total del tratamiento es de 12 meses (300 dosis), la cual se subdivide en dos fases: la primera fase es de 2 meses (50 dosis) y la segunda fase dura 10 meses (250 dosis). Las dosis recomendadas se encuentran descritas en la Tabla 5.</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En los casos de meningitis tuberculosa, TB pericárdica y complicaciones por linfadenitis tuberculosa se recomienda el uso de prednisolona en dosis de 2mg/kg/día, incrementándose a 4 mg/kg/día, en los casos más graves con una dosis máxima de 60 mg/día por cuatro semanas. Esta dosis debe ser paulatinamente reducida durante 1 a 2 semanas hasta finalizar el tratamiento. (128)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p><b>Régimen de tratamiento en niños con coinfección TB/VIH</b></p>	

En casos nuevos TB sensible pulmonar con coinfección TB/VIH se recomienda el régimen de tratamiento 2HRZE/4HR. En niños las dosis de antifímicos deben ser ajustadas de acuerdo al incremento en peso corporal. (128)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda en niños con coinfección TB/VIH inicie TPC al comenzar el tratamiento para TB con el fin de mejorar la respuesta al tratamiento anti-TB y reducir sustancialmente la incidencia de comorbilidades y mortalidad. (128)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda el uso de piridoxina (5-10 mg/día) durante el tratamiento antituberculosis en niños con VIH positivo y/o malnutrición. (128,180)	<i>E-Ia</i> <i>R-A</i>

### 14.3.2 Tratamiento para casos con TB resistente

Todos los esquemas de tratamiento que se detallan a continuación deberán ser prescritos únicamente por el Comité Técnico Asesor Nacional de TB.

El Ecuador adopta las directrices de OMS (2016) para la administración del esquema acortado con una duración de 9-12 meses, para el tratamiento de casos de tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR) o tuberculosis multidrogaresistente (TB-MDR) (113,181):

#### 4-6\* Km (Am) - Mfx altas dosis -Eto-H altas dosis Cfz-Z-E/5 Mfx-Cfz-Z-E

Este esquema consta de dos fases:

**Fase intensiva:** Consiste en Kanamicina (Km) – Moxifloxacina (MFX) en altas dosis – Etionamida (Eto) – Isoniacida (H) en altas dosis – Clofazimina (Cfz) – Prirazinamida (Z) – Etambutol (E). La administración se realizará en forma diaria por cuatro meses.

**\*La fase intensiva se prolongará hasta los 6 meses en aquellos casos en que la baciloscopia siga positiva al final del cuarto mes. Si al final del sexto mes la baciloscopia sigue positiva, se considerará el fracaso del esquema y se diseñará un esquema individualizado con medicamentos de segunda línea.**

**Fase de continuación.** - Consiste en Moxifloxacina (MFX) – Clofazimina (Cfz) – Etambutol (E) – Prirazinamida (Z). La administración se realizará en forma diaria por cinco meses.

En niños, la dosificación de drogas de segunda línea para TB resistente se resume a continuación:

**Tabla 7: Recomendaciones para dosificación de drogas de segunda línea en niños**

Medicamento	Peso < 30 kg	Peso 30 – 50 kg	Peso >50 kg
Moxifloxacina	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimina	50 mg	100 mg	100 mg
Etambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pirazinamida	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniacida	300 mg	400 mg	600 mg
Etionamida	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamicina (Amikacina)	12 – 15 mg/kg (Máximo 1 g)		

Adaptado de: World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, update. 2016 (182)

Consideraciones para el tratamiento con el esquema acortado	
<p>No se recomiendan cambios en la duración y/o composición del esquema acortado, por ejemplo (181):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acortar la duración de la fase intensiva.</li> <li>• Prolongar la fase de continuación en caso de falta de respuesta.</li> <li>• Otros cambios en los medicamentos, a excepción de los permitidos en las pruebas clínicas previamente realizadas.</li> </ul> <p>Las modificaciones podrían generar un impacto impredecible en la condición de egreso de los afectados.</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>En caso de ser necesario, los únicos cambios permitidos en el esquema acortado son los siguientes (181):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La amikacina (Am) puede ser usada en lugar de kanamicina (Km). En dos estudios clínicos, la capreomicina (Cm) fue usada con resultados positivos cuando la resistencia a kanamicina fue detectada.*</li> <li>• La moxifloxacina puede ser reemplazada por gatifloxacina. Sin embargo, no puede ser reemplazada por levofloxacina.</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• La etionamida puede ser reemplazada por prothionamida.</li> </ul> <p>* La decisión de qué medicamentos usar (amikacina, capreomicina, kanamicina) estará determinada por la probabilidad de efectividad y las consideraciones de implementación del Sistema Nacional de Salud.</p>	
<p>La aparición de efectos adversos debe ser cuidadosamente monitoreada cuando se utilizan medicamentos de segunda línea. La pérdida de audición y la nefrotoxicidad se encuentran entre los más frecuentes y severos. Otras reacciones adversas incluyen rash cutáneo, hipersensibilidad y neuropatía periférica. El riesgo de efectos secundarios se incrementa con la dosis acumulativa total de los medicamentos, por lo tanto debe prestarse especial atención durante (113):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso previo de inyectables de segunda línea</li> <li>• Enfermedades renales</li> <li>• Enfermedad hepática</li> <li>• Insuficiencia auditiva</li> <li>• Coadministración con diuréticos</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda el esquema acortado en los afectados con TB-RR o TB-MDR confirmada por un método molecular o convencional, siempre y cuando el afectado (181):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nunca haya recibido drogas de segunda línea para el tratamiento de la TB.</li> <li>• Presente sensibilidad confirmada** a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea.</li> </ul> <p><u>No administrar el tratamiento acortado en presencia de cualquiera de las siguientes condiciones*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistencia confirmada o presuntiva a los medicamentos utilizados en el esquema, con excepción de la isoniacida. No se debe basar este criterio de exclusión en los resultados de los test de sensibilidad a E, Z, Eto y Cfz, pues es reconocido que sus resultados no son fiables.</li> <li>• Exposición a drogas de segunda línea por más de un mes.</li> <li>• Intolerancia a uno o más medicamentos del esquema o riesgo de interacción medicamentosa.</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo (Contraindicación por aminoglucósidos y etionamida).</li> <li>• TB Extrapulmonar (No existe evidencia suficiente).</li> <li>• Medicamentos no disponibles en el Sistema de Salud.</li> </ul> <p>*Pueden existir otras contraindicaciones al tratamiento basados en el análisis individual del caso. Si el tratamiento acordado no puede ser usado, el afectado necesita ser re-evaluado considerando el inicio de un tratamiento individualizado.</p> <p>**Para empezar el tratamiento, no es necesario esperar a tener la confirmación de la sensibilidad a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea si el afectado no ha tomado previamente estos medicamentos. Sobre todo mientras en el país no esté disponible el GenoType para drogas de segunda línea. Cuando esta prueba se encuentre disponible y se pueda realizar en el plazo de 1-2 semanas, es preferible esperar a esta confirmación de sensibilidad de resistencia a las fluoroquinolonas e inyectables antes de empezar cualquier tratamiento de TB-MDR.</p>	
<p>Al momento en el país no se cuenta con estudios que demuestren las resistencias más comunes a drogas de segunda línea para el tratamiento de la TB, por lo que se sugiere iniciar un estudio en las cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a nivel nacional.</p>	
<p>Se recomienda el esquema convencional <b>6 Capreomicina (Cm) o Kanamicina (Km) Levofloxacin (Lfx)- Etionamida (Eto) – Cicloserina (Cs) – Pirazinamida (Z) -Etambutol (E)/ 18 Lfx- Eto- Cs –(Z)(E)</b> (15,113) en afectados con TB-RR o TB-MDR confirmada por un método molecular o convencional, que por cualquier razón no se puede aplicar el esquema acordado, previo análisis del Comité Técnico Asesor de TB.</p>	<p>E-III R-C</p>
<p>El tratamiento para la TB MDR en el esquema convencional se realiza en dos fases (15,113):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En la primera fase intensiva se administrarán 5 fármacos orales y un medicamento inyectable de segunda línea, total por 6 meses.</li> <li>• En la segunda fase, se administrarán los fármacos orales durante al menos 12 meses. El tratamiento completo no tendrá una duración menor a 18 meses dependiendo de la evaluación clínica, bacteriológica y criterios de curación.</li> </ul>	<p>E-III R-C</p>

<p>Para el inicio del tratamiento durante la primera fase, siempre y cuando sea posible, el paciente será hospitalizado hasta mejorar sus condiciones clínicas y bajo criterio del médico tratante y/o Comité Técnico Asesor de TB.</p> <p>La segunda fase se realizará de forma ambulatoria por 5 a 6 días a la semana en el establecimiento de salud cerca de su domicilio. Para el cálculo de solicitud de los medicamentos, se tomará en cuenta 26 tomas por mes.</p>	✓
<p>Se recomienda que el cálculo de la dosis de los medicamentos antituberculosis se determine de acuerdo con el peso corporal (mg/kg/día) y debe ajustarse durante todo el tratamiento. Se utilizarán las dosis máximas de cada medicamento. (71)</p>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<p>Se recomienda que los regímenes de tratamiento estén basados principalmente en los resultados de las pruebas de sensibilidad por método molecular o convencional y en los antecedentes, según el historial de fármacos antituberculosis utilizados. (183)</p>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<p>Se recomienda hacer un control estrecho del intervalo QTc en el EKG a todos los afectados que reciban regímenes acortados debido a las altas dosis de Mfx y Cfz. Este control deberá ser semanal durante el primer mes y si no existe aumento del QTc realizarlo como mínimo de forma mensual en la fase intensiva, y cada 2 meses en la fase de continuación. (184,185)</p>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<p>En los casos TBMDR/RR con coinfección TB/VIH la elección del esquema de tratamiento no difiere. (113) Se recomienda el manejo interdisciplinario del afectado para evitar interacciones medicamentosas entre los ARV y los antituberculosos de esta manera simplificar la identificación de RAM.</p>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<b>Tratamiento para casos de TB con monorresistencia y polirresistencia</b>	
<p>Al momento en el país no existe amplia disponibilidad de test moleculares rápidos para la resistencia a isoniacida, por lo que se recomienda que en los afectados diagnosticados con monorresistencia a isoniacida se aplique el esquema 9 HRZE. (184) En caso de que el afectado no presente una respuesta al tratamiento, debe consultarse al Comité Técnico Asesor de TB.</p>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<p>Si existe resistencia añadida a E y/o Z (adicional a H), aunque este resultado no es considerado suficientemente confiable, se recomienda utilizar el esquema 9 HRZE (184). Si el afectado no responde al tratamiento realizar un GenXpert para evaluar la amplificación de la resistencia a Rifampicina.</p>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

En afectados con monoresistencia a Z se recomienda el esquema 2 R H E/ 7 H R, en casos con monoresistencia a E se recomienda el esquema 2 R H E/ 4 H. (184)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda que los casos donde se determine monoresistencia o poliresistencia sean evaluados, su tratamiento debe ser aprobado por el Comité Técnico Asesor Nacional de TB y el afectado recibirá tratamiento ambulatorio.	✓
En casos previamente tratados con antecedentes de fracaso a drogas de primera línea, con alta probabilidad de resistencia y sin resultado de pruebas de sensibilidad a drogas, se recomienda el esquema 2HRZE/4HR hasta que las PSD de primera línea confirme o no sensibilidad, y modificar el esquema según la resistencia notificada.	✓
<b>Tratamiento individualizado para TB- XDR</b>	
Se recomienda utilizar un tratamiento individualizado que se diseñará en base a los resultados de PSD y seleccionando fármacos (no utilizados previamente) de los grupos A, B, C y D (Ver Anexo 12), en los siguientes casos (108,179): <ul style="list-style-type: none"> <li>Afectados expuestos a medicamentos de segunda línea que fracasaron, recayeron u ocurrió pérdida en el seguimiento durante el tratamiento inicial. Afectados que no hayan recibido previamente drogas de segunda línea, pero presentan resistencias comprobadas a las Fluoroquinolonas y/o inyectables de segunda línea.</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En Ecuador se recomienda utilizar los siguientes esquemas para el tratamiento de los casos de tuberculosis extensamente resistente: <ul style="list-style-type: none"> <li>6 Mpm –Amx/Clv- Cm – Cfz-Lzd- hH/ 12 Mfx- Cfz-Lzd</li> <li>Lzd- Bdq- Cfz (Cs) - Mpm/Clv(DIm) – Am- Lfx –hH (186)</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>

**Tabla 8: Recomendaciones para dosificación de drogas de segunda línea en niños**

Fármaco	Régimen (dosis máxima)	Reacciones adversas
*Cicloserina (Cs)	10 - 20mg/kg/día (1g) en 2 tomas**	Psicosis, convulsiones, rash
*Etionamida (Eto)	10 - 20mg/kg/día (1g) en 2 a 3 tomas**	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, hipotiroidismo
Amikacina/ Kanamicina/ Capreomicina Am/Km/Cm	15 mg/kg/ día (1g) en 1 toma	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Levofloxacin (Lfx)	10 mg/kg/día (1,5/1g) en 1 toma	Osteoarticular, intolerancia gastrointestinal, rash, cefalea

\* No fraccionar la toma o la dosis. Es recomendable dar Cicloserina en la mañana y etionamida en la tarde.

\*\*Si el afectado lo tolera, administrar estos medicamentos en una sola toma debido a que esto facilitaría el pico sérico y la acción del fármaco. (186)

Adaptado de: Echevarría, A. M., & Baquero-Artigao, F. 2016. (187)

### Tratamiento de la TB en casos especiales

Embarazo	
Antes de indicar medicamentos anti TB a una mujer en edad fértil se recomienda determinar si está embarazada.	✓
En el embarazo se recomienda el tratamiento de TB sensible con el esquema 2HRZE/4HR. (188)	E-III R-C
En los casos de TB MDR/TB RR se recomienda esperar hasta el segundo trimestre para iniciar el tratamiento debido a los efectos tóxicos para el feto causado por los aminoglucósidos (Am, Km y Cm). La decisión para el inicio del tratamiento será tomada de manera conjunta con el Comité Técnico Asesor de TB. (188)	E-III R-C
Se recomienda utilizar etionamida y aminoglucósidos (capreomicina en lugar de kanamicina) cuando en el análisis riesgo-beneficio, los beneficios superan a los riesgos para el feto. Debido a sus potenciales efectos teratogénicos, la decisión del tratamiento deberá ser revisada de forma conjunta con la afectada y el Comité Técnico Asesor de TB.(189)	E-III R-C

Se recomienda que las mujeres embarazadas realicen sus controles prenatales rutinarios con los especialistas en ginecología; en cuanto al tratamiento de la TB, el Comité Técnico Asesor de TB prescribirá el esquema, tomando en cuenta la edad gestacional y la severidad de la TB.	✓
<b>Lactancia</b>	
Se recomienda que una madre con TB sensible en período de lactancia reciba el tratamiento completo, adecuado y oportuno, este constituye el mejor medio para evitar la transmisión de la enfermedad al lactante. Todos los medicamentos anti TB de primera línea son compatibles con la lactancia. (190)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En mujeres en periodo de lactancia durante el tratamiento antituberculoso con medicamentos de primera línea (H), se recomienda la suplementación con piridoxina (14-25 mg/día). (190)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Si la madre presenta TB bacteriológicamente positiva, se recomienda que (191): <ul style="list-style-type: none"> <li>• El niño continúe recibiendo lactancia materna.</li> <li>• La madre y el lactante estén juntos en un lugar bien ventilado.</li> <li>• La madre use una mascarilla hasta que su baciloscopia sea negativa.</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<b>Uso de anticonceptivos</b>	
No se recomienda el uso de anticonceptivos orales, inyectables o subdérmicos en mujeres que están recibiendo rifampicina, ya que disminuye la eficacia en la acción de prevención del embarazo. (192)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda que toda mujer en edad fértil afectada con TB asista a la consulta de planificación familiar y adopte algún método anticonceptivo para evitar el embarazo durante el tratamiento de TB, los métodos de barrera son los más indicados. (184)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<b>Desórdenes hepáticos</b>	
Se recomienda antes y durante el tratamiento antituberculosis, observar los signos y síntomas de desórdenes hepáticos: ictericia, dolor abdominal, coluria, cansancio, prurito, náusea, pérdida severa de peso. (193) Asimismo, los afectados con antecedentes de hepatitis aguda, alcoholismo o portadores de virus de la hepatitis deben recibir el tratamiento antifímicos previa evaluación del perfil hepático. (Ver tabla 8)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
No utilizar pirazinamida en personas con enfermedad hepática crónica, si hay función hepática muy alterada o reagudización de la enfermedad hepática. (112,194)	<i>E-IIa</i> <i>R-B</i>

<p>En afectados que presenten valores de las enzimas hepáticas cinco veces superiores a los normales (Ver tabla 8), o con signos y síntomas de colestasis, se recomienda (193,195,196):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir todo medicamento con potencial hepatotoxicidad.</li> <li>• Monitorear las enzimas hepáticas, por lo menos cada 48 horas, mientras esté internado y según criterio del especialista.</li> </ul>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda que la pauta terapéutica evite los medicamentos hepatotóxicos y se considere utilizar levofloxacina o moxifloxacina, etambutol, cicloserina y un aminoglucósido. (197,198)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

**Tabla N° 9: Valores normales de función hepática**

ENZIMA	VALOR REFERENCIAL
<b>GGT</b>	Hombres: 8 a 38 U/L
	Mujeres: 5 a 27 U/L
<b>GOT</b>	5 a 32 mU/ml
<b>GPT</b>	7 a 33 mU/ml
<b>Bilirrubina total</b>	0,3 a 1,0 mg/100 ml
<b>Bilirrubina directa</b>	0,1 a 0,3 mg/100 ml
<b>Bilirrubina indirecta</b>	menor de 1,0 mg/ml
<b>FA</b>	50 – 136 U/L
<b>TTP</b>	11 – 13 seg.
<b>TP</b>	25 – 35 seg.

GOT: Transaminasa glutámico oxalacética GPT: transaminasa pirúvica GTT: gamma glutamil transpeptidasa TTP: tiempo de tromboplastina parcial TP: tiempo de protrombina FA: fosfatasa alcalina. Tomado de la referencia de datos del laboratorio del Hospital Pablo Arturo Suárez. Los valores de referencia de estas pruebas corresponden al tipo de reactivo utilizado en el laboratorio basándose en los datos del inserto del fabricante.

<b>Insuficiencia renal crónica</b>	
<p>Se recomienda administrar en dosis normal la H, R y Z, ya que estos se excretan mayormente por vía biliar. (199)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda monitorear estrechamente la función renal cuando se use S, E y todos los inyectables de 2da línea. En caso de ser necesario se debe realizar el ajuste de dosis del fármaco según la tabla N° 10. (183)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>
<p>Se recomienda administrar los medicamentos antituberculosis después de la hemodiálisis. (197,199)</p>	<p><i>E-III</i> <i>R-C</i></p>

**Tabla N° 10: Ajuste en la prescripción de medicamentos anti TB en insuficiencia renal**

Medicamento	Cambio en la frecuencia	Dosis y frecuencia recomendada para afectados con eliminación de creatinina <30 ml/min.; o para afectados recibiendo hemodiálisis
Isoniazida	No	300 mg una vez al día, o 600 mg tres veces por semana
Rifampicina	No	600 mg .una vez al día, o 600 mg tres veces por semana
Pirazinamida	Sí	25–35 mg/kg por dosis tres veces por semana
Etambutol	Sí	15–25 mg/kg por dosis tres veces por semana
Levofloxacina	Sí	750–1000 mg por dosis tres veces por semana
Moxifloxacina	No	400 mg una vez al día
Cicloserina	Sí	250 mg una vez al día, o 500 mg/dosis tres veces por semana
Etionamida	No	250–500 mg por dosis diaria
Para-aminosalicilato	No	4 g/dosis, dos veces al día
Estreptomina	Sí	12–15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana
Capreomicina	Sí	12–15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana
Kanamicina	Sí	12–15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana
Amikacina	Sí	12–15 mg/kg por dosis dos o tres veces por semana

Tomado de: WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2008. (183)

<b>Desórdenes convulsivos</b>	
<p>En afectados que requieren tratamiento para TB con historia previa o actual de desorden convulsivo se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar si el desorden convulsivo está bajo control y si el afectado está recibiendo medicación anticonvulsivante.</li> <li>• Monitorear las interacciones entre medicamentos anticonvulsivantes y antituberculosos.</li> <li>• Si las convulsiones no están bajo control, ajustar la medicación anticonvulsivante antes de iniciar el tratamiento para TB.</li> <li>• Corregir todas las otras causas o condiciones subyacentes de convulsiones.</li> </ul>	✓
No se recomienda el uso de cicloserina en afectados con desórdenes convulsivos que no estén bien controlados. (189,200)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	
Se recomienda que los pacientes psiquiátricos sean evaluados por el especialista al inicio y durante el tratamiento para TB.	✓
Se recomienda un estrecho monitoreo si la cicloserina es usada en pacientes con desórdenes psiquiátricos, mediante una relación estrecha con especialistas en salud mental y contar con un sistema organizado para emergencias psiquiátricas. (200,201)	<i>E-IIb</i> <i>R-B</i>
<b>Fármaco dependencia y uso nocivo de alcohol</b>	
Se recomienda ofrecer a los afectados con desórdenes por farmacodependencia tratamiento para su adicción por especialistas en el tema.	✓
Se recomienda brindar apoyo psicológico, fomentar fuertemente la abstinencia completa de alcohol u otras sustancias, aunque el consumo activo de sustancias estupefacientes y psicotrópicas no es una contraindicación para el tratamiento antituberculosis.	✓
<b>Adulto mayor</b>	
No existe diferencia en el esquema de tratamiento en el adulto mayor comparado con la población adulta. (202) Sin embargo, se recomienda monitorizar los posibles efectos adversos. (112)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<p>Se recomienda un monitoreo cercano de los niveles de glucemia en adultos mayores con DM debido a que (203):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La pirazinamida puede estar asociada a hiperglucemia.</li> <li>• Las fluoroquinolonas (Gatifloxacina) han sido asociadas a disglucemia.</li> </ul>	<i>E-III</i>

<b>Uso de corticoesteroides</b>	
El uso de corticoides en dosis elevadas y de forma prolongada puede reactivar y/o agravar la TB al interferir en los mecanismos de defensa del organismo. (204) Cuando los corticoides han sido administrados diariamente por más de tres semanas o en altas dosis por periodos más cortos, deben retirarse disminuyendo progresivamente la dosis para evitar efecto rebote. (205)	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Los corticoesteroides pueden estar asociados al tratamiento antituberculosis en situaciones donde su acción antiinflamatoria significa un beneficio para el afectado, se recomienda en los siguientes casos (112,150,172): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuberculosis muy agudas o graves</li> <li>• Tuberculosis miliar</li> <li>• Tuberculosis pericárdica</li> <li>• Reacciones de hipersensibilidad a drogas</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
<b>Diabetes mellitus (DM)</b>	
Se recomienda evaluar el riesgo de DM a todo afectado por TB mediante el cuestionario FINDRISC (206) (Ver anexo 10) y si amerita realizar tamizaje por glucemia.	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
En los afectados con el binomio TB/DM se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorear y mantener controlados los niveles de glucosa en DM durante todo el tratamiento antituberculosis.</li> <li>• Tratamiento antituberculosis en dosis ajustadas y preferentemente con uso de insulina.</li> <li>• Controlar la creatinina sérica para evaluar la función renal.</li> <li>• Si existe nefropatía diabética se deberá ajustar la frecuencia de la pirazinamida y etambutol.</li> <li>• Administrar piridoxina 25 – 100mg junto con isoniacida para prevenir neuropatía periférica.</li> </ul>	<i>E-III</i> <i>R-C</i>
Se recomienda insulino terapia para el control de Diabetes Mellitus (DM) en el afectado por TB sensible y TB R. Los hipoglucemiantes orales no están contraindicados, pero se podrían requerir dosis mayores de estos porque el uso de ciertos medicamentos antituberculosis de segunda línea puede dificultar el control de los niveles de insulina o potenciar efectos adversos a los fármacos antituberculosis (112).	<i>E-IV</i> <i>R-D</i>
Se recomienda la participación del médico internista o endocrinólogo en todo el proceso de tratamiento del paciente diabético con TB R, debido a que tiene un riesgo de responder pobremente al tratamiento.	✓
En afectados con comorbilidad TB-MDR (TB-RR)/DM se recomienda el uso del tratamiento acortado utilizando capreomicina en lugar de kanamicina (amikacina)*. (Ver tratamiento de TB resistente).	✓
*Estas recomendaciones se aplicarán hasta contar con evidencia clínica de mejor calidad.	

## Reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

Los afectados con TB en su mayor parte terminan el tratamiento antituberculoso sin presentar reacciones adversas a medicamentos (RAM). Sin embargo, tomando en consideración que algunos afectados pueden padecer o presentar RAM es importante un monitoreo cercano durante todo el tratamiento para identificar la aparición de efectos adversos a los medicamentos de primera y segunda línea; y, determinar si requieren exámenes de laboratorio y tratamiento para las mismas debido a que pueden ser severas e incluso comprometer la vida del afectado.

Respuesta ante una reacción cutánea	
Se recomienda iniciar un tratamiento sintomático con antihistamínicos si el afectado presenta prurito sin exantema y no existe ninguna otra causa manifiesta, y proseguir el tratamiento vigilando al afectado. (197,207)	E-III R-C
En caso de reacción cutánea se deben suspender todos los medicamentos anti TB e iniciar con el medicamento menos sospechoso (207), como se muestra en la tabla 11. Si la reacción cutánea fue causada por la Z o E se debe eliminar tal medicamento del tratamiento y debe ser reemplazarlo por otro, lo cual será decidido por el médico acreditado de TB con previo conocimiento del Comité Técnico Asesor de TB.	E-III R-C

**Tabla 11: Reanudación de la medicación antituberculosis después de una reacción cutánea**

Medicamento	Dosis diaria en miligramos*		
Isoniacida	<b>Día 1</b> 50	<b>Día 2</b> 100	<b>Día 3</b> 150
Isoniacida/ Rifampicina	<b>Día 4</b> 200/75	<b>Día 5</b> 250/300	<b>Día 6</b> 300/600
Isoniacida/ Rifampicina/ Etambutol	<b>Día 7</b> 300/600/100	<b>Día 8</b> 300/600/400	<b>Día 9</b> 300/600/1200
Isoniacida/ Rifampicina/ Etambutol/ Pirazinamida	<b>Día 10</b> 300/600/1200/250	<b>Día 11</b> 300/600/1200/1000	<b>Día 12</b> 300/600/1200/1500

\* La dosis total de cada medicamento debe ser calculada según el peso del afectado.  
**Fuente:** MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Manejo para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador, 2010. (20)  
**Elaboración:** Propia

<b>Respuesta ante una hepatitis medicamentosa</b>	
En afectados con TB con valores de las transaminasas 3 veces superiores a los valores normales y con síntomas sugestivos de hepatitis, que puede ser causada por Z, H, y R, se recomienda interrumpir el tratamiento antituberculosis. (207)	<i>E-III R-C</i>
La rifampicina causa ictericia coléstatica y puede potenciar el daño hepático causado por la isoniazida (197) cuando el cuadro clínico tiene patrón colestásico, suele caracterizarse por la elevación de la bilirrubina y fosfatasa alcalina. El patrón necrolítico parenquimatoso se caracteriza a su vez por un aumento de las transaminasas y suele ser causado por la administración de Z y H. (198,208)	<i>E-III</i>
Se recomienda reanudar el tratamiento cuando haya desaparecido la reacción. (Ver tabla 10). En caso de TB avanzada y/o grave se debe diseñar un esquema alternativo de TB (que lleve etambutol, un inyectable y una fluoroquinolona) y realizar controles analíticos semanalmente mientras se normalicen las funciones hepáticas. Estos esquemas serán decididos por el Comité Técnico Asesor de TB. (207,208)	<i>E-III R-C</i>

**Tabla 12: Reanudación de la medicación anti TB después de una hepatitis medicamentosa**

<b>Medicamento</b>	<b>Dosis diaria en miligramos*</b>		
Etambutol/ Isoniazida	<b>Día 1</b> 1200/50	<b>Día 2</b> 1200/50	<b>Día 3</b> 1200/50
Etambutol/ Isoniazida	<b>Día 4</b> 1200/100	<b>Día 5</b> 1200/100	<b>Día 6</b> 1200/100
Etambutol/ Isoniazida	<b>Día 7</b> 1200/150	<b>Día 8</b> 1200/150	<b>Día 9</b> 1200/150
Etambutol/ Isoniazida	<b>Día 10</b> 1200/300	<b>Día 11</b> 1200/300	<b>Día 12</b> 1200/300
Etambutol/ Isoniazida/ Rifampicina	<b>Día 13</b> 1200/300/300	<b>Día 14</b> 1200/300/300	<b>Día 15</b> 1200/300/300
Etambutol/ Isoniazida/ Rifampicina	<b>Día 16</b> 1200/300/600	<b>Día 17</b> 1200/300/600	<b>Día 18</b> 1200/300/600**

\* La dosis total de cada medicamento debe ser calculada según el peso del afectado.  
Fuente: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Manejo para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador, 2010. (20) & Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra Edición. Providencia, Santiago de Chile: Mediterráneo; 2012. (112)  
Elaboración: Propia

## Interacción con los alimentos

Se recomienda administrar el tratamiento con ingestas livianas, evitando las grasas y antiácidos. (209)	<i>E-III R-C</i>
Se recomienda que cuando se prescriban antiácidos orales estos se administren en la noche y los medicamentos antituberculosis en la mañana, dado que estas requieren medio ácido para su absorción. (209)	<i>E-III R-C</i>
Se recomienda administrar (209,210): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniacida (H) y rifampicina (R) con el estómago vacío</li> <li>• Cicloserina (Cs) antes o después de las comidas</li> <li>• Ácido para-aminosalicílico (PAS) conjuntamente con los alimentos</li> </ul> <p>Los alimentos no interfieren con la absorción de pirazinamida (Z), etambutol (E), etionamida (Eto), y fluoroquinolonas (excepto lácteos y cafeína en algunas fluoroquinolonas), por lo que pueden ser administrados con las comidas.</p>	<i>E-III R-C</i>
Se recomienda evitar la administración conjunta de fluoroquinolonas y lácteos, debido a que su alto contenido de calcio contribuye a la formación de complejos que pueden reducir su absorción. (210)	<i>E-III R-C</i>
Se recomienda evitar la administración conjunta de H con bebidas azucaradas, debido a que es inestable en presencia de carbohidratos, ya que la absorción del medicamento se reduce en hasta un 57 %. (209)	<i>E-III R-C</i>

## 14.4 Seguimiento de la respuesta al tratamiento

### 14.4.1 Monitoreo del tratamiento en casos de TB sensible

El seguimiento bacteriológico es importante para evaluar la respuesta al tratamiento, por lo que se recomienda monitorear al afectado mediante baciloscopia de esputo en forma mensual. (21)	<i>E-III R-C</i>
Se recomienda enviar al laboratorio una muestra de esputo para el procesamiento de PCR (GeneXpert y GenoType), GRIESS, cultivo y PSD para verificar resistencia a medicamentos de primera o segunda línea cuando la baciloscopia de control es positiva al segundo mes de tratamiento. (125)	<i>E-III R-C</i>

Cuando el afectado presenta resultado de resistencia a medicamentos de primera y/o segunda línea, el médico acreditado de TB debe preparar el resumen de historia clínica y remitir el caso al Comité Técnico Asesor de TB.	✓
El afectado con TB que presenta baciloscopia positiva en el quinto mes se debe considerar como fracaso al tratamiento por lo tanto se recomienda enviar una muestra para el procesamiento de PCR en tiempo real, cultivo y PSD convencional para verificar resistencias. (125)	E-III R-C
Si el PCR reporta MTB detectado con sensibilidad a R se recomienda prolongar el tratamiento por 4 meses después de negativizar la baciloscopia hasta obtener los resultados de las pruebas de PSD.	✓
Se recomienda en los casos TB pulmonar diagnosticados clínicamente, realizar control baciloscópico mensual, igual que los casos de TB pulmonar bacteriológicamente positivo.	✓
Se recomienda que en afectados por TB de grupos vulnerables y/o factores de riesgo, se solicite PCR de inicio y cultivo en el cuarto mes de tratamiento para dar condición de egreso.	✓
En todos los casos de TB (sensible y resistente), se recomienda realizar pruebas de tamizaje para VIH al inicio, al final del tratamiento y de acuerdo con conductas de riesgo. (211)	E-III R-C
Los niños deben ser tratados y monitorizados por un equipo multidisciplinario, que incluya pediatra, neumólogo, epidemiólogo, enfermera, nutricionista, infectólogo, psicólogo, entre otros. (139)	E-III R-C
En niños que están en tratamiento de TB se recomienda realizar citas médicas de seguimiento (128): <ul style="list-style-type: none"> <li>• En fase intensiva, durante las 2, 4 y 8 primeras semanas</li> <li>• En fase de continuación, cada dos meses hasta completar el tratamiento</li> </ul> <p>El objetivo de este seguimiento es observar la respuesta al tratamiento, identificar RAM y apoyar en la adherencia al mismo.</p>	E-III R-C

#### 14.4.2 Monitoreo del tratamiento en casos de TB resistente

Los exámenes de laboratorio y complementarios recomendados durante el esquema de tratamiento convencional o acordado para los pacientes de TB resistente en esta GPC se indican en la siguiente tabla:

**Tabla N°13 Recomendaciones de seguimiento de exámenes de laboratorio y complementario para los afectados con TB resistente**

Seguimiento y solicitud de exámenes	Frecuencia recomendada
<b>Peso</b>	Al inicio de tomas del tratamiento luego mensual
<b>Baciloscopia</b>	Antes de conocer que es TB resistente corresponde al cero. Al inicio de tomas del tratamiento corresponde el mes 1 luego realizar mensual
<b>Cultivo</b>	Antes de conocer que es TB resistente corresponde al cero. Al inicio de tomas del tratamiento corresponde al mes 1 luego mensual en el esquema corto y convencional cada dos meses
<b>Rayos "X"</b>	Al inicio antes de iniciar tratamiento, alta hospitalaria y luego cada 6 meses, o cuando se requiera una vigilancia más directa o existan complicaciones.
<b>Urea y creatinina</b>	Función renal antes de iniciar tratamiento corresponde al mes cero y mientras reciba aminoglucósido luego mensualmente; en casos necesarios donde exista alteración de la función renal, se realizará aclaramiento de creatinina en 24 horas o como lo indique el médico tratante.
<b>TGO: transaminasa glutámico oxalacética</b>  <b>TGP: transaminasa pirúvica</b>  <b>GGT: gamma glutamil traspeptidas</b>  <b>Ttp: Tiempo de protrombina</b>	<p>Monitorear la función hepática antes de iniciar tratamiento (corresponde al mes cero), luego en el mes 1 y en el mes 3 de tratamiento.</p> <p>En afectados con problema de hepatitis realizar el monitoreo de forma mensual en la fase intensiva y trimestralmente en la fase de consolidación.</p>

<b>Glucosa, ácido úrico</b>	<p>Monitorear la función metabólica antes de iniciar tratamiento (corresponde al mes cero), luego en el mes 1 y el mes 3 de tratamiento.</p> <p>En los casos de comorbilidad DM/TB realizar mensualmente el control de glucemia.</p>
<b>Test de embarazo (en caso de mujeres en edad fértil)</b>	Antes de iniciar tratamiento (corresponde al mes cero) y repetir si existe sospecha de embarazo y/o retraso menstrual.
<b>Audiometría y Optometría (Incluyendo campimetría)</b>	Antes de iniciar tratamiento (corresponde al mes cero) luego cada 3 meses para los que continúan con medicamento inyectable.
<b>Tamizaje de VIH</b>	Se recomienda realizar pruebas de tamizaje para VIH al inicio, al final del tratamiento y de acuerdo con conductas de riesgo.
<b>Electrocardiograma</b>	Se recomienda hacer un control estrecho del intervalo QTc en el EKG a todos los afectados que reciban regímenes acortados debido a las altas dosis de Mfx y Cfz. Este control deberá ser semanal durante el primer mes y si no existe aumento del QTc, realizarlo como mínimo de forma mensual en la fase intensiva y cada 2 meses en la fase de continuación.
<b>Electrolitos</b>	Se recomienda la cuantificación en la primera fase.

Fuente: WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2008 (183)  
Elaboración: Propia

## 15. Monitoreo de calidad

El equipo de mejoramiento continuo de la calidad debe aplicar el Manual de Estándares, Indicadores e Instrumentos para medir la calidad de atención en TB.

## 16. Abreviaturas

ADA	Adenosin deaminasa
Am	Amikacina
Amx/Clv	Amoxicilina/ Acido Clavulánico ARV Antirretroviral
BAAR	Bacilos ácido alcohol resistentes
BCG	Bacilo de Calmete Guerin (vacuna contra la TB)
Bdq	Bedaquiline
Cfz	Clofazimida
Cm	Capreomicina
Cs	Cicloserina
DIm	Delamanid
E	Etambutol
Eto	Etionamida
H	Isoniacida
Ipm	Imipenem
Km	Kanamicina
LCR	Líquido cefalorraquídeo Lfx Levofloxacin
Lzd	Linezolid
MDR	Multidrogorresistencia
Mpm	Meropenem
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAS	Para aminosalicílico ácido
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PSD	Prueba de sensibilidad a drogas
PVV	Persona viviendo con el virus del sida
R	Rifampicina
RR	Resistencia a rifampicina
S	Streptomycin
SNC	Sistema nervioso central
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculosis
TBEP	Tuberculosis extrapulmonar
TBP	Tuberculosis pulmonar
TDO	Tratamiento directamente observado
TPC	Tratamiento preventivo con cotrimoxazol
TPI	Tratamiento preventivo con isoniazida
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
XDR	Extensamente resistente
Z	Pirazinamida

## 17. Referencias

1. ADAPTE. Guideline Adaptation: A resource Toolkit. In: 2da ed. (2010), 95.
2. Consorcio Agree. AGREE II. (2009).
3. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva, Switzerland: World Health Organization. (2017), 160. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf>
4. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. (2016). Appendices 4,5 and 6. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
5. NICE National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Tuberculosis, (cited 2017 Oct 17), 179. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-1837390683589>
6. Ministerio de Salud Pública. Informe Anual de Notificación de casos 2015. (2015)
7. World Health Organization. Global Report Tuberculosis (2016). Geneva, Switzerland; (cited 2017 Oct 30), 214. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>
8. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). Sistema de información de TB. Quito, Ecuador.
9. INEC. Estadísticas de Nacimientos y Defunciones – 2015. (2015).
10. González, F., Aguinaga, G. (2014). Incorporación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud ecuatoriano como una estrategia para mejorar la salud y la educación médica. *Rev Fac Cien Med.*; 39(2), 56–65.
11. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. (2016). Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico, 244.
12. Organización Mundial de la Salud. (2014). Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis , (cited 2017 Oct 17), 47. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343_spa.pdf)
13. World Health Organization. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low-and middle-income countries. (2012). Geneva, Switzerland, 70.
14. HIV in Europe Secretariat. (2012). HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings, (cited 2017 Oct 19), 38. Disponible en: <http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance.pdf.pdf>
15. Ministerio de Salud Pública. (2016). Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis - Guía de Práctica Clínica (GPC). 1st ed. Vol. 1, 135.
16. PortalesMédicos.com DM de. Medicopedia.( 2017). Disponible en: [https://www.portalesmedicos.com/diccionario\\_medico/index.php/](https://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/)
17. Organización Mundial de la Salud. (2015). Directrices sobre la atención de

- la infección tuberculosa latente. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 40.
18. World Health Organization. (2014). Companion handbook to the WHO guidelines of the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
  19. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). Manual de procedimientos para la prevención y control de la Tuberculosis. Quito, Ecuador: MSP;238.
  20. Ministerio de Salud Pública. (2010). Manual de normas y procedimientos para el control de la tuberculosis, 336.
  21. Centers for Disease Control and Prevention. (2013). Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination; 1-320. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb>.
  22. Houben, RMGJ, Dodd PJ. (Cited 2017 Aug 28). The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re- estimation Using Mathematical Modelling. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079585/pdf/pmed.1002152.pdf>
  23. Blas, E., Kurup Sivasankara A, editors. (2010). Equity, social determinants and public health programmes. World Health Organization. Geneva, Switzerland. . Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44289/1/9789241563970\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44289/1/9789241563970_eng.pdf)
  24. Pai, M., Behr, MA., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, CC., et al. (2016) Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim.* (Cited 2017 May 3); 2:16076. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrdp201676>
  25. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. (2014). Enfermedades infecciosas, tuberculosis. Diagnóstico de tuberculosis. Guía para el equipo de salud Nro. 3. 2da. Edición. Beltrame, S., Latorraca, M., Moral, M., editores. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina; (cited 2017 Aug 29). 27. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000049cnt- guia\\_de\\_diagnostico\\_tratamiento\\_y\\_preencion\\_de\\_la\\_tuberculosis\\_2015.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000049cnt- guia_de_diagnostico_tratamiento_y_preencion_de_la_tuberculosis_2015.pdf)
  26. Dharmadhikari, AS., Mphahlele, M., Stoltz, A., Venter, K., Mathebula, R., Masotla, T., et al. (2012). Surgical Face Masks Worn by Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.*; 185(10):1104–9.
  27. Punjabi, CD., Perloff, SR., Zuckerman, JM.. (2016). Preventing Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health Care Settings. *Infect Dis Clin North Am.* 30(4):1013–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.07.003>
  28. Minnesota Department of Health. Isolating Potentially Infectious Tuberculosis (TB ) Patients Recommendations from the Minnesota Department of Health [Internet]. Disponible en: <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/tb/isolatingpat.pdf>
  29. Subbaraman, R., Nathavitharana, RR., Satyanarayana, S., Pai, M., Thomas, BE., Chadha, VK., et al. (2016). The Tuberculosis Cascade of Care in India's Public Sector: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med.* 13(10):1–38.

30. Lo Vecchio, A., Bocchino, M., Lancellata, L., Gabiano, C., Garazzino, S., Scotto, R., et al. (2015). Indications to Hospital Admission and Isolation of Children With Possible or Defined Tuberculosis: Systematic Review and Proposed Recommendations for Pediatric Patients Leaving in Developed Countries. *Medicine (Baltimore)*. 94(50):e2045. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=26683914>
31. Heuvelings, CC., de Vries, SG., Greve, PF., Visser, BJ., B elard, S., Janssen, S., et al. (2017) Effectiveness of interventions for diagnosis and treatment of tuberculosis in hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 17(5):e144–58.
- Bawri, S., Ali, S., Phukan, C., Tayal, B., Baruwala, P. (2008). A study of sputum conversion in new smear positive pulmonary tuberculosis cases at the monthly intervals of 1, 2 & 3 month under directly observed treatment, short course (dots) regimen. *Lung India*. (Cited 2017 May 11). 25(3):118–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20165663>
32. Grobler, L., Mehtar, S., Dheda, K., Adams, S., Babatunde, S., Van der Walt, M., et al. (2016). The epidemiology of tuberculosis in health care workers in South Africa: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 16(1):416. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27544429><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4992336>
33. Gonzalez –Martin, J., Garcia-Garcia, JM., Anibarro, L., Vidal, R., Esteban, J., Blanquer, R., et al. (2010). Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*. 28(5):255–74.
34. Lee, JY. (2016). Tuberculosis infection control in health-care facilities: Environmental control and personal protection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. (4):234–40.
35. Paul, A., Jensen, PhD., Lauren, A., Lambert, MPH., Michael, F., Iademarco, MD RR. (2005). Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005.
36. Islam, Z., Sanin, KI., Ahmed, T. (2017). Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. *BMC Public Health*. 17(1):131. Disponible en: <http://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4062-9>
37. Abebe, M., Doherty, M., Wassie, L., Demissie, A., Mihret, A., Engers, H., et al. (2012). TB case detection: Can we remain passive while the process is active? *Pan Afr Med J*. 11:50.
38. Escombe, AR., Oeser, CC., Gilman, RH., Navincopa, M., Ticona, E., Pan, W., et al. (2007) Natural Ventilation for the Prevention of Airborne Contagion. Wilson, P., editor. *PLoS Med*. (Cited 2017 May 11).4(2):e68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326709>
39. Barrera, E., Livchits, V., Nardell, E. (2015) F-A-S-T: a refocused, intensified, administrative tuberculosis transmission control strategy. *Int J Tuberc Lung*

- Dis. 19(4):381–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0680>
40. The Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (TBCTA). (2009). Implementing the WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households. 151. Disponible en: [http://www.stoptb.org/wg/tb\\_hiv/assets/documents/tbicimplementationframework1288971813.pdf](http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/tbicimplementationframework1288971813.pdf)
  41. Behrman, A., Buchta, WG., Budnick, LD., Hodgson, MJ., Raymond, LW., Russi, M., et al. (2013). Protecting Health Care Workers From Tuberculosis, 2013. *J Occup Environ Med.* 55 (8):985–8. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00043764-201308000-00022>
  42. Rodríguez de la Pinta, ML., Maestre Naranjo, M., Pérez Zapata, A. (2009). Prevención y control de la Tuberculosis en trabajadores del ámbito sanitario. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, editor. Madrid, España: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. (Cited 2017 Aug 29). 57. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=14/09/2012-46db82522e>
  43. World Health Organization. (2014). Lineamientos para la implementación del control de infecciones de la tuberculosis en las Américas. Washington DC, USA: World Health Organization, 74.
  44. Bassili, A., Fitzpatrick, C., Qadeer, E., Fatima, R., Floyd, K., Jaramillo, E. (2013). Review article: Asystematic review of the effectiveness of hospital and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg.* 89(2):271–80.
  45. Committee on Regulating Occupational Exposure to Tuberculosis. Division of Health Promotion and Disease Prevention. (2001). Tuberculosis in the Workplace. Field MJ, editor. Washington DC, USA: National Academy Press; 335.
  46. Noeske, J. (2012). TB Control in Prisons. In: Maddock J, editor. Public Health - Social and Behavioral Health. Rijeka, Croatia: InTech Europe. (Cited 2017 Aug 29), 570. Disponible en: [http://cdn.intechopen.com/pdfs/36957/InTech-Tb\\_control\\_in\\_prisons.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs/36957/InTech-Tb_control_in_prisons.pdf)
  47. Ninomura, P., Bartley, J., Ashrae, M. (2001). New Ventilation Guidelines For Health - Care Facilities, 4. Disponible en: [http://www.mintie.com/assets/img/resources/ASHRAE\\_Article-on-VentilationChanges.pdf](http://www.mintie.com/assets/img/resources/ASHRAE_Article-on-VentilationChanges.pdf)
  48. Public Health Agency of Canada. (2014). Canadian Tuberculosis Standards. 7th Edition. Quebec, Canadá: Public Health Agency of Canadá, 468.
  49. Centers for Disease Control and Prevention. (2005). Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings. *MMWR.* (Cited 2017 May 11); 54 (17). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5417.pdf>
  50. Jiamjarasrangsri, W., Bualer, S., Chongthaleong, A., Chindamporn, A., Udomsantisuk, N., Euasamarnjit, W. (2009). Inadequate ventilation for nosocomial tuberculosis prevention in public hospitals in central Thailand. *Int*

- J Tuberc Lung Dis. 13(4):454–9.
51. Datta, S., Shah, L., Gilman, RH., Evans, CA. (2017). Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta- analysis. (Cited 2017 Aug 30); 5:760–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/>
  52. Dharmadhikari, AS., Mphahlele, M., Stoltz, A., Venter, K., Mathebula, R., Masotla, T., et al. (2012). Surgical face masks worn by patients with multidrug-resistant tuberculosis: impact on infectivity of air on a hospital ward. *Am J Respir Crit Care Med.* (Cited 2017 May 11);185(10):1104–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323300>
  53. Qian, Y., Willeke, K., Grinshpun, S., Donnelly, J., Coffey, CC. (1998). Performance of N95 respirators: filtration efficiency for airborne microbial and inert particles. *Am Ind Hyg Assoc J*; 59(2):128–32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9487666>
  54. Sia, IG., Wieland, ML. (2011). Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc*;86(4):348–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0820>
  55. Geldenhuys, HD., Whitelaw, A., Tameris, MD., As D, Van., Kany, K., Luabeya, A., et al. (2014). A controlled trial of sputum induction and routine collection methods for TB diagnosis in a South African community. (Cited 2017 Aug 30); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229508/pdf/nihms613655.pdf>
  56. Mehta, AC., Prakash,UBS., Garland, R., Haponik, E., Moses, L., Schaffner, W., et al. (2005) American College of Chest Physicians and American Association for Bronchology Consensus Statement. *Chest.* (cited 2017 Aug 30);128(3):1742–55. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215522137>
  57. Coulter, C. (2016). National Tuberculosis Advisory Committee. Infection control guidelines for the management of patients with suspected or confirmed pulmonary tuberculosis in healthcare settings. *CDI* (Cited 2017 Aug 30); 40(3). Disponible en: [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi4003-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi4003i.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/cda-cdi4003-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi4003i.pdf)
  58. Flavin, RJ., Gibbons, N. (2007). Mycobacterium tuberculosis at autopsy—exposure and protection: an old adversary revisited. *J Clin Pathol.* (Cited 2017 Aug 30);60:487–91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994538/pdf/487.pdf>
  59. CDC. (2002). Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Prof. *MMWR Recomm Rep.* 51(RR- 16):1–45, NaN-E4.
  60. Jumaa, PA. (2005). Hand hygiene: Simple and complex. *Int J Infect Dis.* 9(1):3–14.
  61. Morrison, J., Pai, M., Hopewell, PC. (2017). Tuberculosis and latent

- tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries : a systematic review and meta-analysis. (June 2008):359– 68.
62. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin*. 1999; 112:151–6.
  63. Oregon Health Authorities. (2017). Public Health Division. Tuberculosis Program Tuberculosis Investigative Guidelines (Cited 2017 Aug 30). Disponible en: <http://www.oregon.gov/oha/ph/DiseasesConditions/CommunicableDisease/Tuberculosis/Documents/investigativeguide.pdf>
  64. Dara, M., Grzemska, M., Kimerling, M., Reyes, H., Zagorskiy, A. (2009). Guidelines for control of Tuberculosis in Prisons. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance and International Committee of the Red Cross;151.
  65. Dara, M., Acosta, CD., Vinkeles Melchers, NVS., Al-Darraj, HAA., Chorgoliani D, Reyes, H., et al. (2015). Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis*. (Cited 2017 Aug 30);32:111–7. Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S1201971214017470/1-s2.0-S1201971214017470-main.pdf?\\_tid=71e8828a-8dbd-11e7-97aa0000aacb360&acdnat=1504123225\\_78e73f4f43cf9bce8c3232a712b9f6ef](http://ac.els-cdn.com/S1201971214017470/1-s2.0-S1201971214017470-main.pdf?_tid=71e8828a-8dbd-11e7-97aa0000aacb360&acdnat=1504123225_78e73f4f43cf9bce8c3232a712b9f6ef)
  66. Lancelli, L., Vecchio, A Lo., Chiappini, E., Tadolini, M., Cirillo, D., Tortoli, E., et al. (2015). How to manage children who have come into contact with patients affected by tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*; 1:1–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jctube.2015.07.002>
  67. Tsai, K-S., Chang, H-L., Chien, S-T., Chen, K-L., Chen, K-H., Mai, M-H., et al. (2013). Childhood Tuberculosis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Vaccination. *Pediatr Neonatol* (Cited 2017 Aug 30); 54:295–302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.019>
  68. Wysocki, A., Arakawa, T., et al. Latent Tuberculosis Infection Diagnostic and Treatment Cascade among Contacts in Primary Health Care in a City of Sao Paulo State, Brazil: Cross-Sectional Study. [cited 2017 Sep 1]; Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0155348&type=printable>
  69. World Health Organization. (2014). Infection prevention and control of epidemic-and pandemic-prone acute respiratory infections in health care WHO Guidelines. Geneva, Switzerland. (Cited 2017 Sep 1).156 p. Disponible en: [www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)
  70. Ait-Khaled, N., Alarcón, E., Armengol, R., Bissell, K., Boillot, F., Caminero, JA., et al. (2010). Manejo de la Tuberculosis una Guía Esencial de Buenas Prácticas. 6ta Edición. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, editor. París, Francia; 130.
  71. Jordan, R., Valledor, A. (2014). Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Argent Reumatol*; 25(2):08–26.

72. Tadesse, Y., Gebre, N., Daba, S., Gashu, Z., Habte, D., Hiruy, N., et al. Uptake of Isoniazid Preventive Therapy among Under-Five Children: TB Contact Investigation as an Entry Point. *Health (Irvine Calif)*. (Cited 2017 Sep 1); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873181/pdf/pone.0155525.pdf>
73. Cantini, F., Nannini, C., Niccoli, L., Iannone, F., Delogu, G., Garlaschi, G., et al. (2015). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. (Cited 2017 Sep 1); 14(6):503–9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997215000269>
74. Ridzon, R., Tierney, D. (2017). Latent tuberculosis infection. *DynaMed Plus*.
75. Gutiérrez, C. D., Moreno, M.C., Araya, D. A., Gonzáles, L M. (2010). Estudio del niño en contacto con paciente tuberculoso. *Rev Chil Infect*; 27(5):423–8.
76. Hema Mittal, Saurabhi Das and MMAF. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181157/#ref22>
77. Mangtani, P., Abubakar, I., Ariti, C., Beynon, R., Pimpin, L., Fine, PEM., et al. (2014). Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*;58(4):470–80.
78. Van-Dunem JCVD, Rodrigues LC, Alencar LCA, Milito-Albuquerque MDFP, Ximenes RADA. (2015). Effectiveness of the first dose of BCG against tuberculosis among HIV-infected, predominantly immunodeficient children. *Biomed Res Int*. 2015.
79. The Role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States A Joint Statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. (1996). (Cited 2017 Sep 6); 45(4). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4504.pdf>
80. MSP. (2005). Manual de normas técnico-administrativas, métodos y procedimientos de vacunación y vigilancia epidemiológica del PAI. Vol. 1.
81. MSP. (2016). Estrategia Nacional de Inmunizaciones, esquema de vacunación familiar - Ecuador.
82. Govindarajan, KK,, Chai, FY. (2011). BCG adenitis-need for increased awareness. *Malaysian J Med Sci*.;18(2):67–70.
83. World Health Organization. (2012). Information sheet. Observed rate of Vaccine Reactions Bacille Calmette-Guérin (BCG) Vaccine. Geneva, Switzerland; 5.
84. Rieder, HL. (2002). Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*; 265.
85. Duran, C., Matchand, B. (2015) *Vademécum Farmacoterapéutico del Ecuador 2015*. Quito, Ecuador: Yachay EP.
86. MSP. (2012). Guía de prevención y control de la transmisión materno infantil del VIH y sífilis congénita y de atención integral de niños/as con VIH – SIDA.

87. Centers for Disease Control and Prevention. (2011). How is the TST Read? How Are TST Reactions Interpreted? Classification of the Tuberculin Skin Test Reaction. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. (Cited 2017 Sep 6). 2. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf>
88. Arshad, A., Salam, RA., Lassi, ZS., Das, JK., Naqvi, I., Bhutta, ZA. (2014). Community based interventions for the prevention and control of tuberculosis. (Cited 2017 Sep 6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4136404/pdf/2049-9957-3-27.pdf>
89. Tesfahuneygn, G., Medhin G., Legesse M. (2015) Adherence to Anti-tuberculosis treatment and treatment outcomes among tuberculosis patients in Alamata District, northeast Ethiopia. BMC Res Notes (Internet). (Revisado 2017 Sep 6); 8(8). Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588463/pdf/13104\\_2015\\_Article\\_1452.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588463/pdf/13104_2015_Article_1452.pdf)
90. Fagundez, G., Perez-Freixo H., Eyene J., Momo J. C., Biyé L., Esono T., et al. (2016) Treatment Adherence of Tuberculosis Patients Attending Two Reference Units in Equatorial Guinea. PLoS ONE 11 (9): e0161995. doi:10.1371/journal.pone.0161995
91. Bregani ER, Valcarenghi C, Tien T Van, Monzani V. (2013) Suggestive criteria for pulmonary tuberculosis in developing countries. Int J Mycobacteriology (Internet). (Revisado 2017 Apr 12); 2(4):211–3. Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S221255311300085X/1-s2.0-S221255311300085X-main.pdf?\\_tid=e63818a4-1fc6-11e7-a4d1-00000aacb35e&acdnat=1492032658\\_9fe2e65425dbd0c5be45212f7070dc20](http://ac.els-cdn.com/S221255311300085X/1-s2.0-S221255311300085X-main.pdf?_tid=e63818a4-1fc6-11e7-a4d1-00000aacb35e&acdnat=1492032658_9fe2e65425dbd0c5be45212f7070dc20)
92. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. (2006) Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis (Internet). (Revisado 2017 May 11);6(10):664–74. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309906706028>
93. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. (2007) Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. May (Revisado 2017 May 11); 11(5): 485–95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439669>
94. Ryu YJ. (2015). Diagnosis of pulmonary tuberculosis: Recent advances and diagnostic algorithms. Tuberc Respir Dis. Seoul. 78(2):64–71.
95. Yan, L., Xiao, H., Zhang, Q. (2016) Systematic review: Comparison of Xpert MTB/RIF, LAMP and SAT methods for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) (Internet); 75–86. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979215300524>
96. Zwerling, A., White, RG., Vassall, A., Cohen, T., Dowdy, DW., Houben RMGJ. Modeling of Novel Diagnostic Strategies for Active Tuberculosis – A Systematic Review: Current Practices and Recommendations. (2014) Vera J, editor. PLoS One (Internet). (Revisado 2017 Sep 11); 9 (10) : e110558. Disponible en:

- <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0110558>
97. Kammoun, S., Smaoui, S., Marouane, C., Slim, L., Messadi-Akrout F. (2015). Drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis by a nitrate reductase assay applied directly on microscopy-positive sputum samples. (Revisado 2017 May 11); Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S2212553115000771/1-s2.0-S2212553115000771-main.pdf?\\_tid=84819c78-368e-11e7-b278-00000aacb360&acdnat=1494537319\\_a86878ccb402daacbcf417ebbf6d342a](http://ac.els-cdn.com/S2212553115000771/1-s2.0-S2212553115000771-main.pdf?_tid=84819c78-368e-11e7-b278-00000aacb360&acdnat=1494537319_a86878ccb402daacbcf417ebbf6d342a)
  98. Naidoo P, Dunbar R, Lombard C, Du Toit E, Caldwell J, Detjen A, et al. (2016). Comparing tuberculosis diagnostic yield in smear/culture and xpert1 MTB/RIF-based algorithms using a non-randomised stepped-wedge design. PLoS One;11(3):1–13.
  99. World Health Organization. (2014). Xpert MTB/RIF implementation manual Technical and operational “how-to”: practical considerations TB (Internet). International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X14703389%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3990612&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMe1410977%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
  100. Ijaz, K., Drph, M., Posey, J., Starks, A., Shinnick, T. Report of Expert Consultations on Rapid Molecular Testing to Detect Drug-Resistant Tuberculosis in the United States. (S/A) (Revisado 2017 Sep 11); Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/topic/laboratory/rapidmoleculartesting/moldstreport.pdf>
  101. Ahmad, S., Mokaddas, E., Al-Mutairi, N., Eldeen, HS., Mohammadi, S., Metchock, B., et al. (2016) Discordance across Phenotypic and Molecular Methods for Drug Susceptibility Testing of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in a Low TB Incidence Country. Manganelli R, editor. PLoS One (Internet). (Revisado 2017 Sep11); 11(4):e0153563. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0153563>
  102. World Health Organization. (2013). Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children: Policy update . Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1-79 p. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473701>
  103. Haldar, S., Sharma, N., Gupta, VK., Tyagi, JS., Jaya, C., Tyagi, S. (2017). Efficient diagnosis of tuberculous meningitis by detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in cerebrospinal fluid filtrates using PCR. (Revisado 2017 Sep 11); Disponible en: <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/58/5/616.pdf?expires=1505155097&id=id&accname=guest&checksum=EFD05B0383BE5E83B74AA171AFBBF96E>
  104. Suzana, S., Ninan, MM., Gowri, M., Venkatesh, K., Rupali, P., Michael, JS. (2016). Xpert MTB/Rif for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis -

- an experience from a tertiary care centre in South India. *Trop Med Int Heal (Internet)* ;21(3):385–92. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/tmi.12655>
105. Friedrich, SO., Von Groote-Bidlingmaier F, Diacon AH. (2011). Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pleural tuberculosis. *J Clin Microbiol.*; 49(12): 4341–2.
  106. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. (2016). Diagnostic performance of xpert MTB/RIF in tuberculous pleural effusion: Systematic review and meta- analysis. *J Clin Microbiol.* 54 (4):1133–6.
  107. Cudahy P, Shenoi S. (2016). Diagnostics for pulmonary tuberculosis. *HHS Public Access.* 16 (3): 338–48.
  108. Bomanji JB, Gupta N, Gulati P, Das CJ. (2015). Imaging in tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med (Internet)*; 5(6):1–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.007>
  109. Kohli R. (2014). Relative Value of Immunohistochemistry in Detection of Mycobacterial Antigen in Suspected Cases of Tuberculosis in Tissue Sections. *Indian J Pathol Microbiol* 57.
  110. Saramba MI, Zhao D. (2016). A Perspective of the Diagnosis and Management of Congenital Tuberculosis.
  111. Farga V, Caminero JA. (2012). Tuberculosis. 3ra Edició. Providencia, Santiago de Chile: Mediterraneo. 483 p.
  112. World Health Organization. (2016) .WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. World Health Organisation.
  113. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. (2010). Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la Tuberculosis. *Guia MSC.* 1:31–218.
  114. Gallo JF, Maira J, Pinhata W, Chimara E, Gonçalves MG, Fukasawa LO, et al. (2016). Performance of an in-house real-time polymerase chain reaction for identification of Mycobacterium tuberculosis isolates in laboratory routine diagnosis from a high burden setting. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Janeiro (Internet)*. (Revisado 2017 Sep 11);111(9):545–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027861/pdf/0074-0276-mioc-0074-02760160048.pdf>
  115. Solis LA, Shin S., Han LL, Llanos F, Stowell A, Sloutsky A. (2005). Validation of a rapid method for detection of M. tuberculosis resistance to INH and RMP in Lima, Peru. *IntJTubercLung Dis.*;
  116. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. (2016) Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis (Internet)*; 64:1–33. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2016/12/08/cid.ciw694.abstract>
  117. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2012). Guía de atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH/SIDA. Quito, Ecuador: MSP. 114 p.

118. Cruz Anleu I. (2012). Tuberculosis infantil. ¿Cómo diagnosticarla? Arch Argent Pediatr.; 110(2):144–51.
119. Arispe R. (2010). Diagnóstico de tuberculosis infantil (I): sistema de puntaje y algoritmo de manejo de contacto. Rev Científica Cienc Médica. (2):2010.
120. Gomez-Pastrana D. (2013). Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children. J Infect Dis Ther (Internet). (Revisado 2017 Sep 12) ;1:17–24. Disponible en: <http://neumoped.org/docs/diagnosisofpulmonarytbinchildren.pdf>
121. Tiwari S, Nataraj G, Kanade S, Mehta P. (2015). Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis with special reference to polymerase chain reaction based nucleic acid amplification test. Int J Mycobacteriology (Internet). (Revisado 2017 Sep 12);4:48–
53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.11.063>
122. Guadalupe Ope Avalos G, Prado E, De Oca M. (2012). Classic and New Diagnostic Approaches to Childhood Tuberculosis. J Trop Med (Internet). (Revisado 2017 Sep 12); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317187/pdf/JTM2012-818219.pdf>
123. Marais BJ, Schaaf HS. (2014). Tuberculosis in Children. (Revisado 2017 Sep 12); Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4143109/pdf/cshperspectmed-TUB-a017855.pdf>
124. World Health Organization. (2010). Treatment of tuberculosis: guidelines (Internet). 4Th Editio. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 160 p. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138741/#ch2.s3>
125. Batra S, Ayaz A, Murtaza A, Ahmad S, Hasan R, Pfau R. (2012). Childhood Tuberculosis in Household Contacts of Newly Diagnosed TB Patients. PLoS One (Internet). (Revisado 2017 Sep 12);7(7). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0040880&type=printable>
126. Cruz AT, Starke JR. (2007). Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev (Internet). Jun (Revisado 2017 Sep 12);8(2):107–17. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054207000322>
127. World Health Organization. (2014). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (Internet). 2nd Editio. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 169 p. Disponible en: <http://www.bcin.ca/Interface/openbcin.cgi?submit=submit&Chinkey=127536>
128. López Ávalos GG, Prado Montes de Oca E. (2012). Classic and New Diagnostic Approaches to Childhood Tuberculosis. J Trop Med (Internet). Mar 12 (Revisado 2017 Sep 15);2012:1–12. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/818219/>
129. Marais BJ, Pai M. (2007). Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. Arch Dis Child (Internet). (Revisado 2017 Sep 15). 92:446–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2083717/pdf/446.pdf>
130. Seddon JA, Hesseling AC, Godfrey-Faussett P, Fielding K, Schaaf HS. (2013). Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant

- tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* (Internet). (Revisado 2017 Sep 13);13:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765928/pdf/1471-2334-13-392.pdf>
131. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre C, Mathai D. (2013). Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*.
  132. Baghaei P, Tabarsi P, Farnia P, Radaei AH, Kazempour M, Faghani YA, et al. (2011). Utility of Gastric Lavage for Diagnosis of Tuberculosis in Patients who are Unable to Expectorate Sputum. *J Glob Infect Dis* (Internet). (Revisado 2017 Sep 15);3(4):339–43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223995>
  133. Parashar D, Kabra SK, Lodha R, Singh V, Mukherjee A, Arya T, et al. (2013). Does Neutralization of Gastric Aspirates from Children with Suspected Intrathoracic Tuberculosis Affect Mycobacterial Yields on MGIT Culture? *J Clin Microbiol* (Internet). (Revisado 2017 Sep 15); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716107/pdf/zjm1753.pdf>
  134. Wang XW, Pappoe F, Huang Y, Cheng XW, Xu DF, Wang H, et al. (2015). Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in children: A meta- analysis. *Clin Lab*. 61(11):1775–85.
  135. Bholla M, Kapalata N, Masika E, Chande H, Jugheli L, Sasamalo M, et al. (2016). Evaluation of Xpert® MTB/RIF and Ustar EasyNATTM TB IAD for diagnosis of tuberculous lymphadenitis of children in Tanzania: a prospective descriptive study. *BMC Infect Dis* (Internet). (Revisado 2017 Sep 27); Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895953/pdf/12879\\_2016\\_Article\\_1578.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4895953/pdf/12879_2016_Article_1578.pdf)
  136. Organización Panamericana de la Salud. (2010). Coinfección TB/VIH: Guía Clínica Versión Actualizada. Washington DC, USA: OPS. 180 p.
  137. Wani RLS. (2013). Clinical manifestations of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *South Sudan Med J*. 6(3):52–6.
  138. Kitai I, Morris SK, Kordy F, Lam R. (2017). Diagnosis and management of pediatric tuberculosis in Canada. *Cmaj*.189(1):E11–6.
  139. Karimi S, Shamaei M, Pourabdollah M, Sadr M, Karbasi M, Kiani A, et al. (2014). Histopathological findings in immunohistological staining of the granulomatous tissue reaction associated with tuberculosis. *Tuberc Res Treat* (Internet). 2014:858396. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3913101&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  140. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña, A Noguero-Asensio A. (2015). Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit*.17:3–11.
  141. Kantor IN De, Torres PM, Morcillo N. (2012). La tuberculosis zoonótica en la Argentina. 514–20.
  142. Chugh S, Jain V. (2007). Abdominal Tuberculosis. *Current Concepts in Diagnosis and Management*. (Revisado 2017 Oct 3). Disponible en: [http://www.apiindia.org/pdf/medicine\\_update\\_2007/102.pdf](http://www.apiindia.org/pdf/medicine_update_2007/102.pdf)
  143. Fanlo P, Tiberio G. (2007). Tuberculosis Extrapulmonar. *An Sist Sanit Navar*. 30(2).

144. Chaves W, Buitrago JF, Dueñas A, Bejarano JC. (2017). Acerca de la tuberculosis extrapulmonar. *Repert Med y Cirugía* (Internet). (Revisado 2017 Oct 10);26(2):90–7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121737217300183>
145. Molina J. C. (2013). Modelo de predicción para el diagnóstico precoz de tuberculosis extrapulmonar en pacientes con VIH/Sida en el Hospital Enrique Garcés durante el periodo 2003–2013. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, editor. Quito, Ecuador. 70 p.
146. Norbis L, Alagna R, Tortoli E, Codecasa LR, Migliori GB, Cirillo DM. (2014). Challenges and perspectives in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* (Internet). 12(5):633–47. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372890283%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1586/14787210.2014.899900>
147. Lasso B. M. (2011). Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Rev Chil infectología*. 28(5):440–60.
148. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. (2014). Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: Revisited. *World J Gastroenterol*. 20(40):14831–40.
149. Trautner BW, Darouiche RO. (2001). Tuberculous Pericarditis: Optimal Diagnosis and Management. *Clin Infect Dis* (Internet). 33(7):954–61. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/322621>
150. Leonard M, Blumberg H. (2017). Musculoskeletal tuberculosis. *Microbiol Spectr* (Internet). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L35101417>
151. Getahun, H; Kittikraisak, W; Heilig, CM; Corbett, EL; Ayles, H; Cain, KP; Grant, AD; Churchyard, GJ; Kimerling, M; Shah, S; Lawn, SD; Wood, R; Maartens, G; Granich, R; Date, AA; Varma, JK (2011) Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource-Constrained Settings: Individual Participant Data Meta-analysis of Observational Studies. *PLoS medicine*, 8 (1). e1000391. ISSN 1549-1277 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000391
152. World Health Organization. (2011). Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource- constrained settings Department Malhotra B, editor. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 52 p.
153. Lawn SD, Wood R. (2011) Tuberculosis in antiretroviral treatment services in resource- limited settings: Addressing the challenges of screening and diagnosis. *J Infect Dis*.
154. Mendelson M. (2007). Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: Challenges and future prospects. *Br Med Bull*. ;81–82(1):149–65.
155. Kibiki GS, Mulder B, Van Der Ven AJAM, Sam N, Boeree MJ, Van Der Zanden A, et al. (2007). Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in TB and HIV endemic settings and the contribution of real time PCR for M. tuberculosis in

- bronchoalveolar lavage fluid. *Trop Med Int Heal.*;12(10):1210–7.
156. Padmapriyadarsini C, Narendan G, Swaminathan S. (2011). Diagnosis and Treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J Med Res.*;134(6):850–65.
  157. Parsons LM, Somoskövi Á, Gutierrez C, Lee E, Paramasivan CN, Abimiku A, et al. (2011) Laboratory diagnosis of tuberculosis in resource-poor Countries: Challenges and opportunities. *Clinical Microbiology Reviews*.
  158. Aurin TH, Munshi SK, Kamal SMM, Rahman MM, Hossain MS, Marma T, et al. (2014). Molecular approaches for detection of the Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR- TB) in Bangladesh. *PLoS One.*;9(6).
  159. Lin H-H, Ezzati M, Murray M. (2007). Tobacco Smoke, Indoor Air Pollution and Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.
  160. Huang L, Crothers KA (2009). HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology*. 14(4):474–85.
  161. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, Tattevin P, Jouneau S, Decaux O, et al. (2014). Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: A 4-year prospective study. *J Clin Microbiol*. 52(9):3370–6.
  162. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, Hage C, Baddley JW, et al. (2014). Histoplasmosis in Patients With Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS). *Medicine (Baltimore)* (Internet).;93(1):11–8. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201401000-00002>
  163. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M, et al. (2009). Effect of Duration and Intermittency of Rifampin on Tuberculosis Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* (Internet). (Revisado 2017 Sep 7);6(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2736385/pdf/pmed.1000146.pdf>
  164. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2014). Lineamientos operativos para la implementación del MAIS y RPIS. 1ra edición. Quito, Ecuador: 245 p.
  165. Joshi JM. (2011) Tuberculosis chemotherapy in the 21 century: Back to the basics. *Lung India* (Internet). Jul (Revisado 2017 Sep 7);28(3):193–200. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21886955>
  166. Rifat M, Hall J, Oldmeadow C, Husain A, Hinderaker SG, Milton AH. (2015). Factors related to previous tuberculosis treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *BMJ Open* (Internet). Sep 8 (Revisado 2017 Sep 7);5(9):e008273. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351185>
  167. Dela Cruz C, Lyons PG, Pasnick S, Weinstock T, Nahid P, Wilson KC, et al. (2016). Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Ann Am Thorac Soc*.13(11):2060–3.
  168. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. (2016). Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America

- Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 63(7):853–67.
169. Sharma S, Gupta DK. (2011). Tuberculosis. In: *Paediatric Surgery: A Comprehensive Text for Africa* (Internet). Seattle, WA, USA: Global HELP Organization; (Revisado 2017 Sep 15). p. 409. Disponible en: <https://scienceofmedicine.files.wordpress.com/2013/04/130.pdf>
  170. Lagos M, Rodríguez JC, Farga V, Peña C. (2017). Recomendaciones en el tratamiento de la tuberculosis sensible (Según las Guías ATS/CDC/IDSA. 2016). *Rev Chil Enfermedades Respir* (Internet). (Revisado 2017 Sep 15);33:54–61. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcher/v33n1/art08.pdf>
  171. Prasad K RH. (2016). Corticosteroids for managing tuberculous meningitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* (Internet). (Revisado 2017 Sep 14); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916936/pdf/CD002244-0001.pdf>
  172. Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, et al. (2015). The Effect of Early Initiation of Antiretroviral Therapy in TB/HIV-Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Int Assoc Provid AIDS Care* (Internet).;14(6):560–70. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2325957415599210>
  173. Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, Cox HS, Ladomirska J, Saranchuk P, et al. (2012). Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PLoS One* (Internet). (Revisado 2017 Oct 17). 7(7):e40781. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22792406>
  174. Organización Panamericana de la Salud. (2007). *Tuberculosis y VIH: Guía clínica*. Washington DC, USA: OPS;. 86 p.
  175. Fujiwara PI, Dlodlo RA, Ferroussier O, Nakanwagi-Mukwaya A, Cesari G, Boillot F. (2012). Implementación de las Actividades de Colaboración TB-VIH (Internet). 111 p. Disponible en: [http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/guia\\_tb-vih\\_spanish\\_2013.pdf](http://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/spanish/guia_tb-vih_spanish_2013.pdf)
  176. World Health Organization. (2012). WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholders (Internet). Geneva, Switzerland (Revisado 2017 Sep 22). 40 p. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/2/9789241503006\\_annexes\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/2/9789241503006_annexes_eng.pdf?ua=1&ua=1)
  177. Meintjes G, Scriven J, Marais S. (2012). Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(3):238–50.
  178. Echavarría A, Baquero-Artiago F. (2016) Tuberculosis Pulmonar. *PEDIATRÍA Integr*.
  179. Van der Watt JJ, Harrison TB, Benatar M, Heckmann JM. (2011), Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review (Review article). *Int J Tuberc Lung Dis* (Internet). (Revisado 2017 Sep 26);15(6):722–8. Disponible en: <http://openurl.ingenta.com/content/>

- xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=15&issue=6&spage=722
180. World Health Organization. (2016). Frequently asked questions about the implementation of the new WHO recommendation on the use of the shorter MDR-TB regimen under programmatic conditions. Vol. 2015. p. 1–14.
  181. World Health Organization. (2016). WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis.
  182. World Health Organization. (2008). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (Internet). Emergency. World Health Organization (Revisado 2017 Sep 27). 121 p. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43965/1/9789241547581\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43965/1/9789241547581_eng.pdf)
  183. World Health Organization. (2014). Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (Internet). Geneva, Switzerland: World Health Organization (Revisado 2017 Sep 27). 207 p. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/pdf/Bookshelf\\_NBK247420.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247420/pdf/Bookshelf_NBK247420.pdf)
  184. Harausz E, Cox H, Rich M, Mitnick CD, Zimetbaum P, Furin J. (2015). QTc prolongation and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* (Internet). (Revisado 2017 Sep 29);19(4):385–91. Disponible en: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=19&issue=4&spage=385>
  185. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. (2017). Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* (Internet).50(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00648-2017>
  186. Méndez Echevarría A, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F, García Miguel MJ. Tuberculosis. (2016 ). In: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica* (Internet). (Revisado 2017 Oct 4). Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tuberculosis.pdf>
  187. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. (2015). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (ii): profilaxis y tratamiento. *An Pediatría* (Internet). (Revisado 2017 Sep 28);83(4):286.e1-286.e7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403315000533>
  188. Chhabra N, Aseri ML, Ramakant D, Gaur S. (2012). Pharmacotherapy for multidrug resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 3(2):98–104.
  189. Mahendru A, Gajjar K, Eddy J. (2010). Diagnosis and management of tuberculosis in pregnancy. *Obstet Gynaecol* (Internet). 12(3):163–171. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1576/toag.12.3.163.27598/abstract%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1576/toag.12.3.163.27598/asset/toag.12.3.163.27598.pdf?v=1&t=h9yh305g&s=8179eba36460bcd11e1b2d3449aa80c00134ffb9>
  190. Mittal H, Das S, Faridi MMA. (2014). Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in

- knowledge. *Indian J Med Res.* 140:32–9.
191. Swart, Annoesjka; Harris V. (2005). Drug Interactions With Tuberculosis Therapy. *Contin Med Educ (Internet)*. 23(2):56–60. Disponible en: <http://www.cmej.org.za/index.php/cmej/article/view/608/410>
  192. Otero RM. (2002). Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Española Reumatol Supl.* 2002;1(1):60–71.
  193. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. (2006). An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935–52.
  194. Abbara A, Chitty S, Roe JK, Ghani R, Collin SM, Ritchie A, et al. (2017). Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infect Dis (Internet)*. 2017 (Revisado 2017 Oct 4); Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12879-017-2330-z?site=bmcinfectdis.biomedcentral.com>
  195. Wu S, Xia Y, Lv X, Zhang Y, Tang S, Yang Z, et al. (2012). Effect of scheduled monitoring of liver function during anti-Tuberculosis treatment in a retrospective cohort in China. *BMC Public Health (Internet)*. 2012 (Revisado 2017 Oct 4);12:1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447730/pdf/1471-2458-12-454.pdf>
  196. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. (2016). Drug-resistant tuberculosis A Survival Guide for Clinicians. 3rd. Editi. Chen L, Schechter GF, editors. San Francisco, CA. USA; 2016. 324 p.
  197. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. (2012). A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol (Internet)*. 2012 (Revisado 2017 Oct 4); 2:260–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940527/pdf/main.pdf>
  198. Queensland Department of Health. (2014). Guideline Treatment of tuberculosis in renal disease. Version 3. Tuberculosis Expert Advisory Group, editor. Queensland, Australia; 9 p.
  199. Kass JS, Shandera WX. (2010). Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs.* 2010;24(8):655–67.
  200. Saraf G, Akshata JS, Kuruthukulangara S, Thippeswamy H, Reddy SK, Buggi S, et al. (2015) Cycloserine induced delirium during treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2015;64(2):449–51. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763814200677>
  201. Rodríguez S. (2002). Tuberculosis en pacientes ancianos. *An Med Interna (Internet)*. (Revisado 2017 Oct 3); 19:107–10. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n3/editorial.pdf>
  202. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C, et al. (2006). Outpatient Gatifloxacin Therapy and Dysglycemia in Older Adults. *N Engl J Med (Internet)*. (Revisado 2017 Oct 17);13354:1352–61. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa055191>
  203. Ai J-W, Ruan Q-L, Liu Q-H, Zhang W-H. (2016). Updates on the risk factors

- for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect* (Internet). (Revisado 2017 Oct 3); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4777925/pdf/emi201610a.pdf>
204. Villén Romero N, Troncoso Mariño A. (2015) ¿Cómo y cuando se debe hacer una reducción gradual de la dosis de los medicamentos? *Butlletí d'informació Ter* (Internet). (Revisado 2017 Oct 3);26(7). Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1870/BIT\\_2015\\_26\\_07\\_cas.pdf?sequence=2](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1870/BIT_2015_26_07_cas.pdf?sequence=2)
  205. Rydén L, Grant P, Anker S, Berne C, Consentino F, Danchin N, et al. (2014). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):136.e1-e56.
  206. García Rodríguez JF. (2008). Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Clin Galega Med Interna* (Internet). (Revisado 2017 Oct 12);69(1):21–8. Disponible en: <http://galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
  207. Ramappa V, Aithal GP. (2013). Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* (Internet). (Revisado 2017 Oct 13); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940184/pdf/main.pdf>
  208. Abdo Arbex M, de Castro Lima Varella M, Ribeiro de Siqueira H, Augusto Fiúza de Mello F. (2010). Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: First-line drugs\*. *J Bras Pneumol* (Internet). (Revisado 2017 Oct 13);36(5):626–40. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/en\\_v36n5a16.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/en_v36n5a16.pdf)
  209. Abdo Arbex M, de Castro Lima Varella M, Ribeiro de Siqueira H, Augusto Fiúza de Mello F. (2010). Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs\*. *J Bras Pneumol* (Internet). (Revisado 2017 Oct 13);36(5):641–56. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/en\\_v36n5a17.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n5/en_v36n5a17.pdf)
  210. OPS/OMS. (2010). Coinfección TB/VIH: Guía Clínica Versión Actualizada. Washington, D.C. 180 p.
  211. Global Laboratory Initiative. (2017). GLI model TB diagnostic algorithms (Internet). (Revisado 2017 Oct 20). 36 p. Disponible en: [http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI\\_algorithms.pdf](http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf)
  212. Facultad de Medicina UNAM. (2007). Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables para farmacias y público en general (Internet). (Revisado 2017 Oct 23). Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Amikacina.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Amikacina.htm)
  213. Francis J. (2010). Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos (Internet). (Revisado 2017 Sep 7). Disponible en: <http://sntc.medicine.ufl.edu/files/products/DrugInfo/druginfobook.pdf>
  214. British National Formulary. (2016). British National Formulary. Bnf (Internet). 1397. Disponible en: [www.bnf.org](http://www.bnf.org)

215. Asociación Española de Pediatría. (2015) Pediamécum- Kanamicina (Internet). (Revisado 2017 Oct 23). p. 4. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Kanamicina.pdf>
216. Asociación Española de Pediatría. (2015). Pediamécum-Moxifloxacino (Internet). (Revisado 2017 Oct 23). Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Moxifloxacino.pdf>

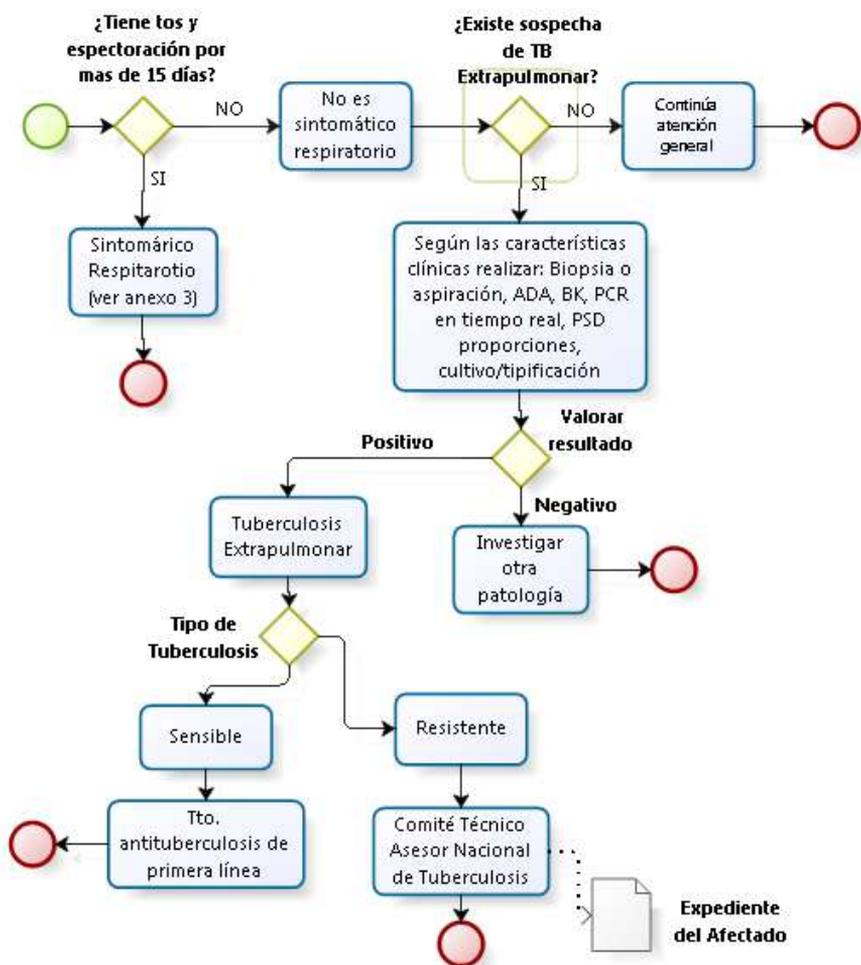
## 18. Anexos

### Anexo 1: Escala de Shekelle modificada

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<b>Ia.</b> Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios.	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia de categoría I.
<b>Ib.</b> Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio.	
<b>Ila.</b> Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatorizar.	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia de categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I.
<b>Ilb.</b> Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte.	
<b>III.</b> Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas.	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia de categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias de categoría I o II.
<b>IV.</b> Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas.	<b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III.

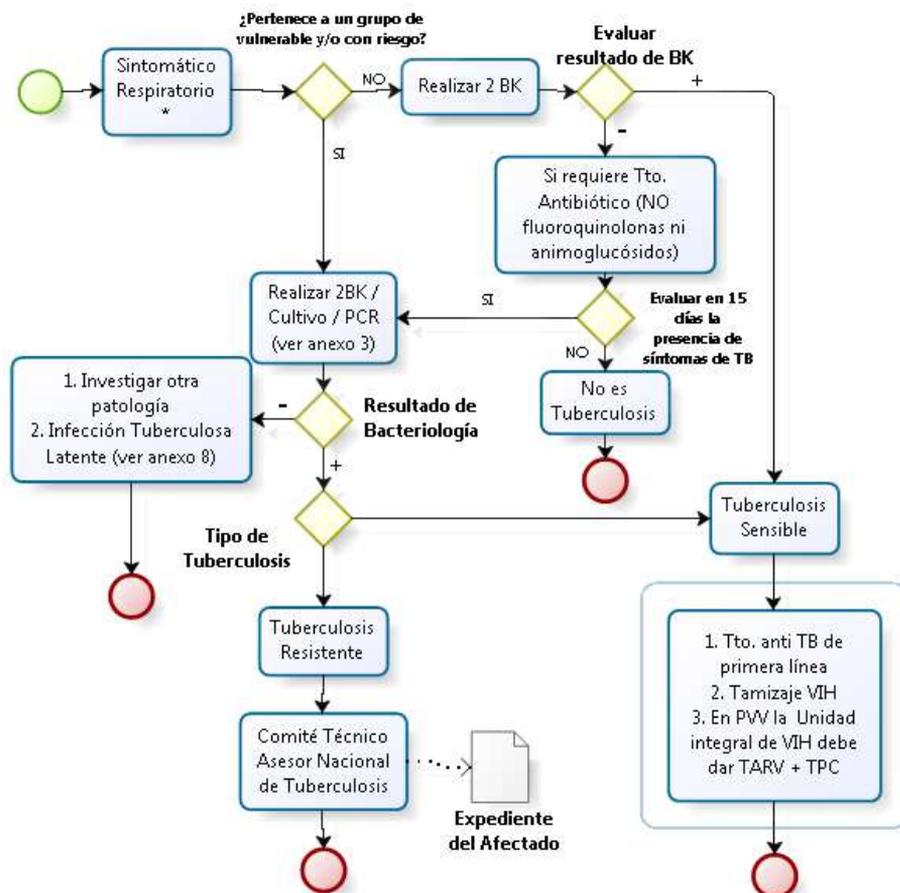
Adaptado de: Shekelle P, Woolf S, Eccles M & Grimshaw (1999).

## Anexo 2. Algoritmo 1: Identificación de persona con sospecha de TB pulmonar y extrapulmonar



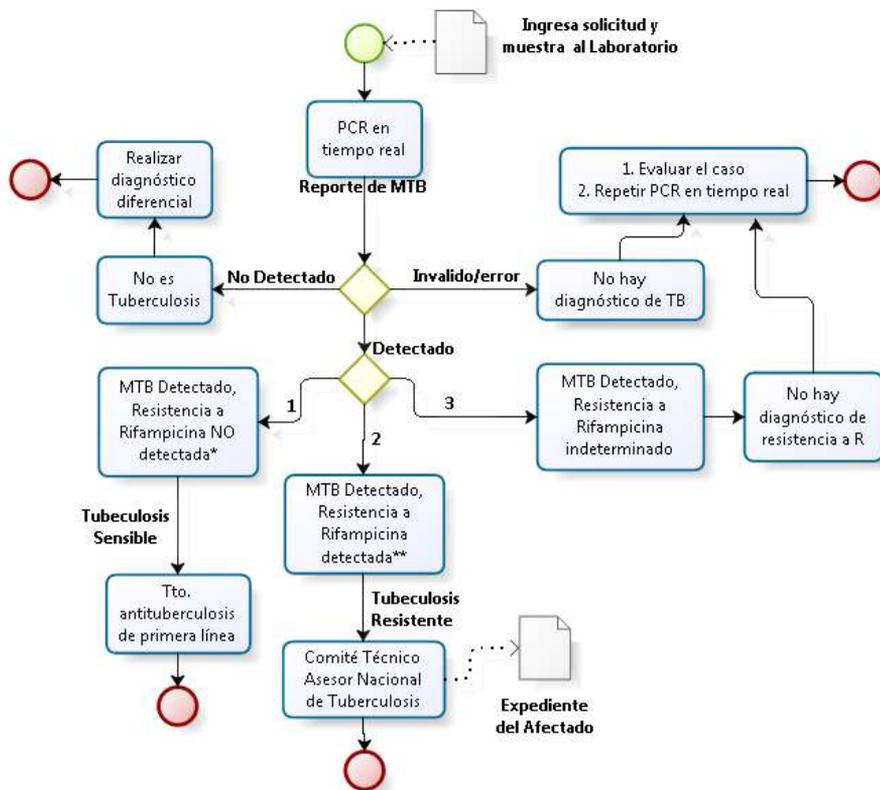
Fuente: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis. Ecuador.2010 (20)  
 Elaboración: propia

### Anexo 3. Algoritmo 2: Diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible y resistente en adultos



\* En PVV no importa el tiempo de evolución de los síntomas respiratorios  
 Fuente: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis. Ecuador.2010 (20)  
 Elaboración: Propia

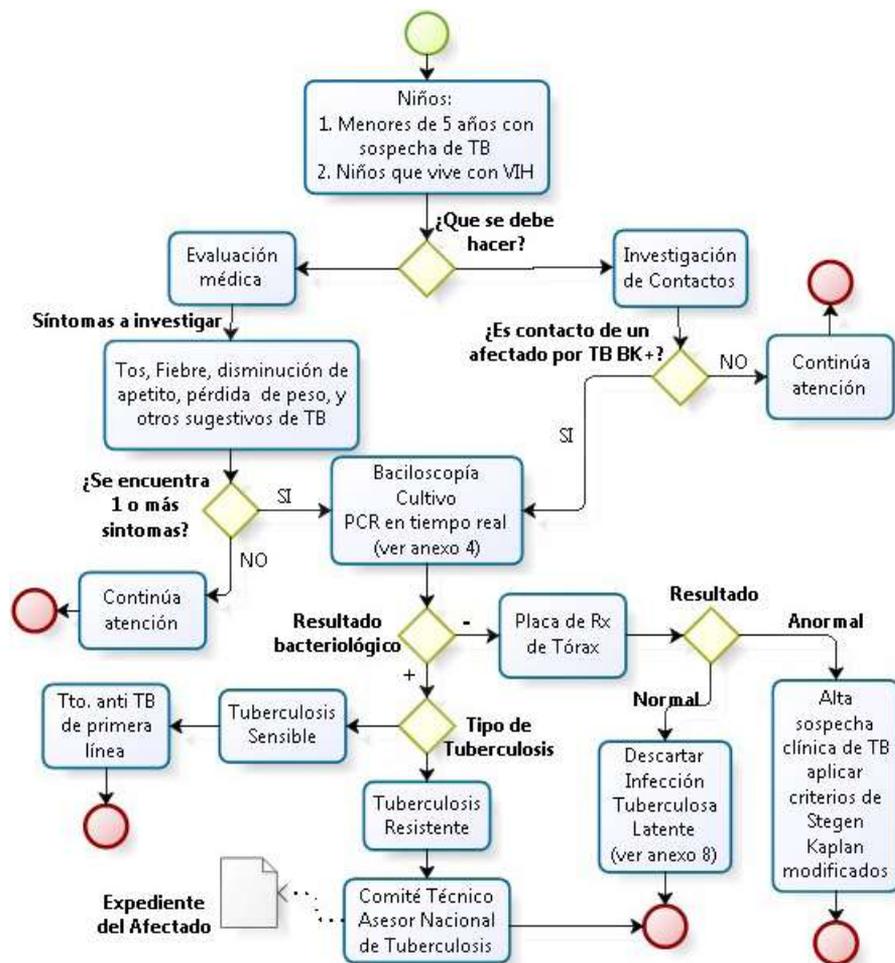
### Anexo 4. Algoritmo 3: Identificación de Mycobacterium tuberculosis por biología molecular



\* RR no detectado significa que el afectado es sensible a la Rifampicina  
 \*\* RR detectado significa que el afectado es resistente a la Rifampicina

Adaptado: GLI model TB diagnostic algorithms, march 2017. (212)  
 Elaboración propia

### Anexo 5. Algoritmo 4: Diagnóstico de tuberculosis en menores de 5 años



Fuente: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis. Ecuador.2010. (20)  
Elaboración: propia

## Anexo 6. Criterios del sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo

De existir aún sospecha clínica con resultado de baciloscopía negativo y Rx anormal se recomienda aplicar los siguientes criterios del **sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo**:

PARÁMETROS	CRITERIOS	PUNTOS
<b>Bacteriológico</b>	Aislamiento de <i>M. tuberculosis</i>	7
<b>Anatomo-patológico</b>	Granuloma específico	4
<b>Inmunológico</b>	Reacción tuberculínica = o > a 5	3
<b>Radiológico</b>	Patrón sugestivo de TB	3
<b>Clínico</b>	Sintomatología sugestiva de TB	2
<b>Epidemiológico</b>	Antecedente de contactos con TB	2

**Adaptado de:** Dr. Rubén F. Arispe Vidal. Diagnóstico de tuberculosis infantil (I): sistema de puntaje y algoritmo de manejo de contacto. Revista científica Ciencia Médica. Bolivia. 2010 (120)

Una vez aplicados los criterios de diagnóstico según la puntuación del sistema de puntaje Stegen, Kaplan y Toledo, se debe definir el criterio según los siguientes rangos:

PUNTAJE	CRITERIO
<b>0 a 2</b>	No es TB
<b>3 a 4</b>	Sospechoso de TB debe efectuarse más investigación
<b>5 a 6</b>	Sugestivo de TB (se puede realizar prueba terapéutica)
<b>7 o más puntos</b>	Certeza de TB

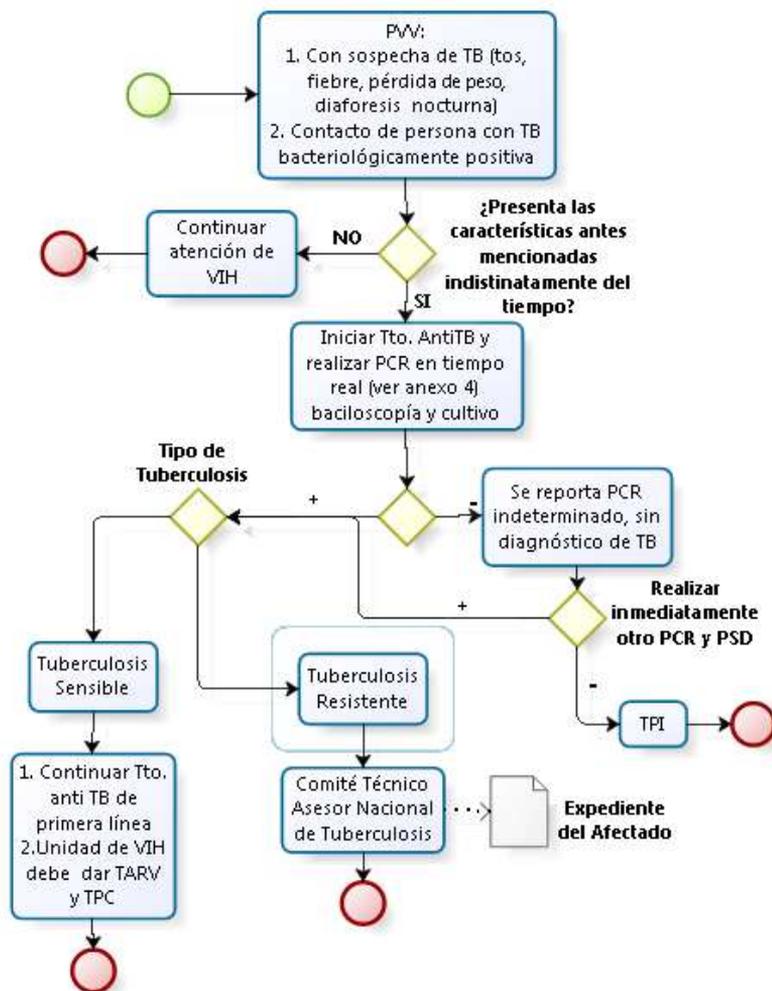
**Tomado de:** Dr. Rubén F. Arispe Vidal. Diagnóstico de tuberculosis infantil (I): sistema de puntaje y algoritmo de manejo de contactos. Revista científica Ciencia Médica. Bolivia. 2010

## Anexo 7: Procedimientos para diagnóstico de TB extrapulmonar en niños y adolescentes

Sitio	Aproximación diagnóstica
<b>Nódulo linfático periférico (especialmente cervical)</b>	Biopsia del nódulo linfático o aspiración con aguja fina. PCR en tiempo real.
<b>TB miliar (ej. diseminada)</b>	PCR en tiempo real, radiografía de tórax y punción lumbar en caso de sintomatología de SNC.
<b>Meningitis tuberculosa</b>	PCR en tiempo real, imagenología y punción lumbar donde sea posible, bajo hospitalización.
<b>Derrame pleural (en niños mayores de 5 años y adolescentes)</b>	Radiografía de tórax, punción pleural para análisis químico (concentración de proteínas y glucosa), ADA, conteo de células, cultivo y biopsia cuando sea posible.
<b>TB abdominal (ej. peritoneal)</b>	Ultrasonido abdominal, TAC y punción de líquido ascítico, ADA y cultivo.
<b>Osteoarticular</b>	PCR en tiempo real, TAC, resonancia magnética, radiografía de huesos y articulaciones, punción de la articulación o biopsia sinovial.
<b>TB pericárdica</b>	Ultrasonido y punción pericárdica Interconsulta cardiológica
<b>Tuberculosis perinatal</b>	Estudio anatómo-patológico de la placenta, Rx de tórax, cultivo de jugo gástrico y LCR. Ecografía cerebral y abdominal

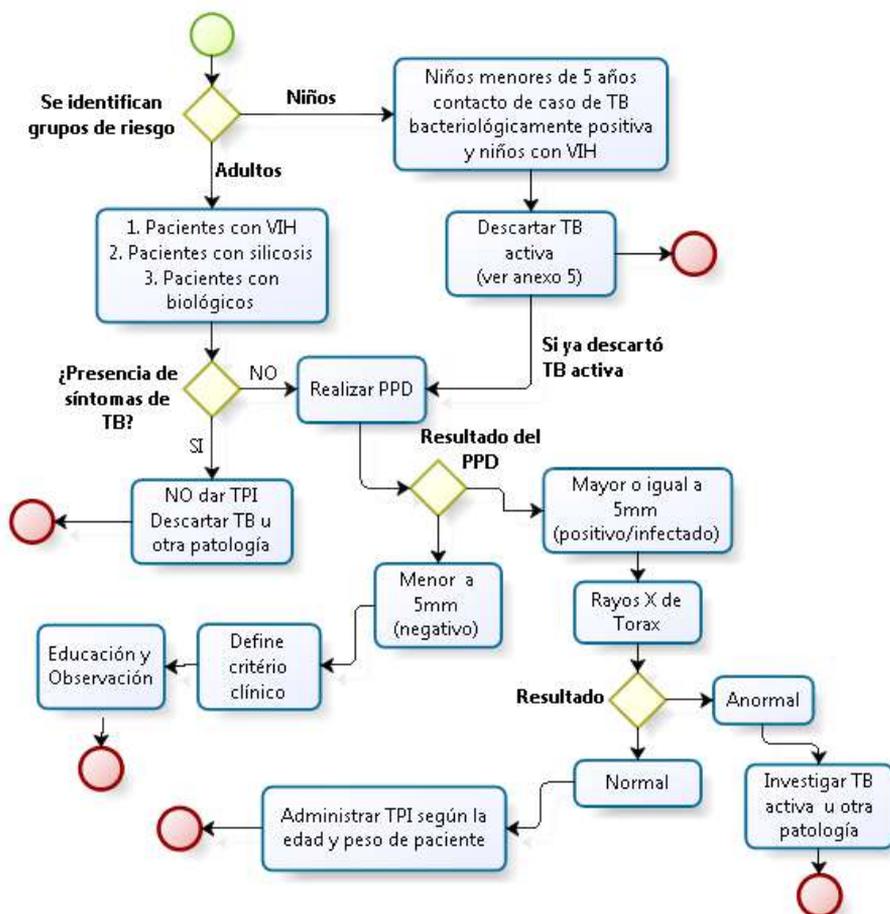
Adaptado de: WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2014. (128)

## Anexo 8. Algoritmo 5: Diagnóstico de TB en PVV



Adaptado: OPS/OMS Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. 2015 (17)  
Elaboración: propia

## Anexo 9. Algoritmo 6: Infección tuberculosis latente



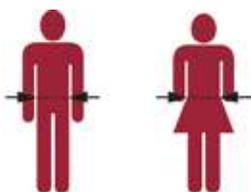
Adaptado: OPS/OMS Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente.2015. (17)  
Elaboración propia

## Anexo 10. Formulario de evaluación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (FINDRISC)

1. Edad	
0p	Menos de 45 años
2p	45-54 años
3p	55-64 años
4p	Más de 64 años

2. Índice de masa corporal	
0p	>25cm.
2p	25-30
3p	>30

3. Perímetro de la cintura medido por debajo de las costillas		
	Hombres	Mujeres
0p	<94cm	<80cm
3p	94-102cm	80-88cm
4p	>102cm	>88cm



4. Actividad física diaria durante por lo menos 30 min. en el trabajo y/o en el tiempo de ocio (incluida la actividad diaria normal)	
0p	Sí
2p	No

5. Frecuencia de consumo de verduras, frutas o cereales	
0p	Cada día
1p	No todos los días

6. ¿Alguna vez ha tomado regularmente medicación antihipertensiva?	
0p	No
2p	Sí

7. ¿Alguna vez le han encontrado alta la glucosa sanguínea (p.ej., una exploración médica, una enfermedad o embarazo)?	
0p	No
5p	Sí

8. ¿Se ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2 a algún familiar o pariente próximo)?	
0p	No
3p	Sí: abuelos, tía, tío o primo hermano
5p	Sí: padres, hermano, hermana o hijo

### Puntuación total de riesgo

El riesgo de contraer diabetes tipo 2 en los próximos 10 años

<7 **Bajo:** se calcula que 1/100 sufrirá la enfermedad

7-11 **Ligeramente elevado:** 1/25 sufrirá la enfermedad

12-14 **Moderado:** 1/6 sufrirá la enfermedad

15-20 **Alto:** 1/3 sufrirá la enfermedad

>20 **Muy alto:** 1/2 sufrirá la enfermedad

Fuente: Guía de Práctica Clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. 2014. (206)

## Anexo 11. Diagnóstico de TBEP ganglionar por citopatología

Procedimiento	Examen	Resultado	Diagnóstico
Citología por aspiración con aguja fina (CAAF)	Observación del material aspirado	Caseoso	TB
	Frotis para BAAR	BAAR presentes	
	PCR en tiempo real	MTB detectado	
	Frotis para citología	Células malignas	Malignidad
<b>Si la CAAF no hace el diagnóstico o sugiere malignidad</b>			
Biopsia de ganglio linfático	Frotis de corte fresco para BAAR	BAAR presentes	TB*
	Observación de corte	Caseoso	TB
	Ganglio fresco procesado	Cultivo TB positivo	
	PCR en tiempo real	MTB detectado	
	Ganglio en formalina para histología	Granuloma y BAAR células malignas	TB Malignidad

Fuente: OPS/OMS. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica, versión actualizada. 2010. (137)

Elaboración: Propia

\* Las linfadenopatías no tuberculosas también pueden producir linfadenopatías con BAAR presentes en el frotis.

## Anexo 12. Medicamentos utilizados para el tratamiento de la TB por grupos

GRUPO	MEDICAMENTO	ABREVIATURA
A. Fluoroquinolonas <sup>1</sup>	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
B. Agentes inyectables de segunda línea	Amikacina	Ak
	Capreomicina	Cm
	Kanamicina	Km
	Estreptomina <sup>2</sup>	S
C. Otros agentes principales de segunda línea <sup>1</sup>	Etionamida/Proteonamida	Eto/Pto
	Cicloserina/Terizidone	Cs/Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofacimina	Cfz

D. Y otros agentes (No son parte principal de los regímenes de TB MDR)	D1	Pirazinamida	Z
		Etambutol	E
		Altas dosis de Isoniacida	H
	D2	Bedaquilina*	Bdq
		Delamanid	Dlm
	D3	P-aminosalicylico ácido	PAS
		Imipenem/Cilastatina	Ipm
		Meropenem	Mpm
		Amoxicilina-Clavulanico	Amx-Clv
		(Tioacetazona)	(T)

1. Los medicamentos de los grupos A y C se muestran por orden decreciente de preferencia habitual para el uso (sujeto a otras consideraciones).
  2. Verificar las condiciones bajo las cuales la estreptomina puede sustituir a otros agentes inyectables. La resistencia a la estreptomina por sí sola no califica para la definición de TB extensamente resistente a fármacos (XDR-TB)
- \* Su prescripción y uso están restringidos previa autorización del Comité Técnico Asesor de TB.

Adaptado de: Ait-Khaled N, Alarcón E, Caminero JA, et al. Manejo de la tuberculosis: Una guía esencial de buenas prácticas. 6ta. edición. 2010. WHO treatment guidelines for drug-resistant Tuberculosis. 2016. (71,113)

## Anexo 13. Resumen de buenas prácticas en el manejo de TB-MDR

Pasos	Consideraciones
1. Diagnóstico	<p>Tener en cuenta</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Historia de medicamentos: un mes de monoterapia es el indicador de resistencia más importante.</li> <li>2. Solicitar PSD en grupos de riesgo.</li> <li>3. Las PSD son más confiables para H y R; bastante confiables para Km, y fluoroquinolonas; menos confiables para E y Z; muy poco confiables para medicamentos del grupo 4 y 5 (no se recomienda).</li> <li>4. Realizar test de VIH. Si es positivo iniciar TARV y TPC.</li> </ol>
2. Número de medicamentos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Al menos 4 medicamentos efectivos, nunca usados anteriormente en el afectado, o con sensibilidad demostrada por PSD, teniendo en cuenta confiabilidad de las PSD y resistencias cruzadas.</li> </ol>
3. Selección de medicamentos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Introducción racional de medicamentos.</li> <li>2. Usar medicamentos de primera línea si todavía son efectivos.</li> <li>3. Altas dosis de levofloxacin o moxifloxacin.</li> <li>4. Un inyectable de segunda línea.</li> <li>5. Usar medicamentos del cuarto grupo hasta completar 4 medicamentos efectivos no antes usados.</li> <li>6. Si es necesario, usar medicamentos del grupo 5 para reforzar el esquema o cuando no se llega al número de 4 medicamentos efectivos. La secuencia de introducción debería ser: Lzd, Cfz, carbapenem/ amoxicilina + ácido clavulánico. Valorar altas dosis de H.</li> </ol>
4. Duración del inyectable	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 4 meses tras la conversión del cultivo.</li> <li>2. Mayor tiempo de duración si no hay 3 medicamentos en la fase de continuación o hay sospecha de resistencia a fluoroquinolonas.</li> </ol>
5. Cirugía	<p>Considerar solo si se cumplen todas las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menos de 4 medicamentos efectivos</li> <li>2. Lesiones localizadas</li> <li>3. Reserva respiratoria suficiente tras la resección</li> </ol>
6. Régimen ideal	<p><i>Estandarizado</i>: si no hay uso de medicamentos de segunda línea en el pasado.</p> <p><i>Individualizado</i>: si hay uso de medicamentos de segunda línea en el pasado o es contacto de un afectado MDR que los ha usado. En cuyo caso se debe tratar con el esquema que se trató al caso índice.</p>

Adaptado de: Ait-Khaled N, Alarcón E, Caminero JA, et al. Manejo de la tuberculosis: Una guía esencial de buenas prácticas. 6ta. edición. 2010. (71)

### Observaciones:

- a. En TB-MDR añadir la Z sin contarla entre las 4 drogas efectivas y valorar E en casos de fracaso al esquema estándar para afectados nuevos con TB sensible.
- b. Solo se debe utilizar una fluoroquinolona. En TB-MDR debe contarse entre los 4 medicamentos efectivos. En TB-XDR se debe dar una diferente a la usada, pero sin contarla entre las 4.
- c. Se debe usar solo uno de los inyectables de segunda línea. En TB-MDR debe contarse entre los 4 medicamentos efectivos. En TB-XDR se debe dar uno diferente al usado, pero sin contarlo entre los 4.
- d. Se deben utilizar todos los medicamentos posibles del grupo 4 hasta completar 4 efectivos siguiendo el siguiente orden: 1) etionamida (Eto); 2) cicloserina (Cs)/ terizidona (Trd)\*; 3) ácido para-aminosalicílico (PAS).
- e. Utilizar todos los medicamentos posibles del grupo 5 hasta completar 4 efectivos. Valorar el uso de altas dosis de H.
- f. Altas dosis de H se define como una dosis de 16-20 mg/kg/día.

\* Opción terapéutica, no consta en el CNMB. Su aprobación y su uso están restringidos al comité técnico de drogorresistencia en TB.

## Anexo 14. Efectos adversos de las drogas antituberculosis de primera y segunda línea, medidas de manejo

Efectos adversos	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas sugeridas de manejo	Comentarios
Anorexia, náuseas, dolor abdominal, molestias gastrointestinales	Isoniazida, pirazinamida o rifampicina	Administrarla con el estómago lleno (puede ser con el desayuno o almuerzo)	
Dolores articulares	Pirazinamida	Ácido acetilsalicílico	
Sensación de ardor o insensibilidad en los pies	Isoniazida	Piridoxina 100 mg por día	
Orina anaranjada o roja	Rifampicina	Informar al afectado que es un efecto de la medicación	
Prurito	Todos los medicamentos antituberculosis	Informar al afectado que es un efecto de la medicación	
Convulsiones o crisis convulsivas	Cicloserina Isoniazida Fluoroquinolonas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suspender el fármaco sospechoso mientras se resuelven las convulsiones.</li> <li>2. Iniciar terapia <i>anticonvulsivante</i> (fenitoína, ácido valproico).</li> <li>3. Incrementar piridoxina a la dosis máxima (200mg /día).</li> <li>4. Recomenzar el fármaco sospechoso a una dosis baja, si es indispensable para el régimen terapéutico.</li> <li>5. Descontinuar el fármaco sospechoso si es factible hacerlo sin comprometer el esquema.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El <i>anticonvulsivante</i> se continuará hasta que el tratamiento TB DR esté completo o el fármaco sospechoso esté descontinuado.</li> <li>2. Una historia previa de desórdenes convulsivos no es una contradicción para el uso de los fármacos listados, si las convulsiones del afectado están bien controladas o si el afectado está recibiendo terapia <i>anticonvulsivante</i>.</li> <li>3. Afectados con historia de crisis convulsivas pueden ver incrementado el riesgo de convulsiones durante el tratamiento.</li> </ol>

Efectos adversos	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas sugeridas de manejo	Comentarios
Neuropatía periférica	Cicloserina, Isoniazida Estreptomina, Kanamicina,* Amikacina, Capreomicina, Etionamida/ Fluoroquinolonas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Incrementar la piridoxina a la dosis máxima (200mg/día).</li> <li>2. Cambiar el medicamento parental a la capreomicina si los afectados tienen sensibilidad documentada a capreomicina.</li> <li>3. Iniciar la terapia con antidepresivos tricíclicos como amitriptilina. Los AINES o acetaminofén pueden ayudar a aliviar los síntomas.</li> <li>4. Bajar la dosis del fármaco sospechoso sin comprometer el régimen terapéutico.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Afectados con enfermedades concomitantes (diabetes, HIV, alcoholismo) pueden tener mayor probabilidad de desarrollar neuropatía periférica, pero estas condiciones no son contraindicaciones para el uso de los medicamentos listados.</li> <li>2. La neuropatía puede ser irreversible; sin embargo, algunos afectados pueden experimentar alguna mejoría cuando se suspende el fármaco responsable.</li> </ol>
Pérdida de la audición	Estreptomina, Kanamicina*, Amikacina, Capreomicina	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Documentar la pérdida de la audición y comparar con una audiometría basal.</li> <li>2. Cambiar el tratamiento parental a capreomicina si el afectado tiene sensibilidad documentada a esta.</li> <li>3. Incrementar la frecuencia y/o disminuir la dosis del fármaco sospechoso si esto no compromete el esquema (considerar la administración 3 veces por semana).</li> <li>4. Descontinuar el fármaco sospechoso sin comprometer el esquema.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Afectados con exposición previa a aminoglucósidos pueden tener una pérdida de audición basal. En tales afectados, ayuda tener una audiometría al inicio de la terapia de TB DR.</li> <li>2. La pérdida de la audición es generalmente irreversible.</li> <li>3. El riesgo de mayor pérdida de audición debe ser valorada con el riesgo de suspender el tratamiento inyectable.</li> </ol>

Efectos adversos	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas sugeridas de manejo	Comentarios
Síntomas psicóticos	Cicloserina Isoniazida Fluoroquinolonas Etionamida/	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suspender el fármaco sospechoso por un período corto de tiempo (1-4 semanas) mientras los síntomas psicóticos estén bajo control.</li> <li>2. Iniciar la terapia antipsicótica.</li> <li>3. Disminuir la dosis del fármaco sospechoso sin que esto comprometa el régimen terapéutico.</li> <li>4. Incrementar piridoxina a la dosis máxima (200 mg/ día).</li> <li>5. Descontinuar el fármaco sospechoso sin comprometer el esquema.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Algunos afectados pueden requerir tratamiento antipsicótico continuo durante la terapia de TB DR.</li> <li>2. Historia previa de enfermedad psiquiátrica no es contraindicación para el uso de medicamentos listados, pero puede incrementar la probabilidad de desarrollar síntomas psicóticos durante el tratamiento.</li> <li>3. Los síntomas psicóticos son generalmente reversibles una vez completado el tratamiento TB DR o la suspensión del fármaco responsable.</li> </ol>
Depresión	Cicloserina Fluoroquinolonas Isoniazida Etionamida y	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejorar las condiciones socioeconómicas.</li> <li>2. Consejería individual y grupal.</li> <li>3. Iniciar terapia antidepressiva.</li> <li>4. Disminuir la dosis del fármaco sospechoso sin que esto comprometa el régimen terapéutico.</li> <li>5. Descontinuar el agente sospechoso si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Las condiciones socioeconómicas y las enfermedad crónicas no deben ser subestimadas como factores contribuyentes a la depresión.</li> <li>2. Los síntomas depresivos pueden fluctuar durante la terapia y pueden mejorar si la enfermedad es tratada exitosamente.</li> <li>3. Historia de depresión previa no es una contraindicación para el uso de los medicamentos listados, pero pueden incrementar la probabilidad de desarrollar depresión durante el tiempo del tratamiento.</li> </ol>

Efectos adversos	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas sugeridas de manejo	Comentarios
Hipotiroidismo	PAS Etionamida/	1. Iniciar la terapia con levotiroxina.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Completamente reversible una vez discontinuado el PAS, la Eto.</li> <li>2. La combinación de la Eto con PAS está más frecuentemente asociada con hipotiroidismo que el uso individual de cada droga.</li> </ol>
Náusea y vómito	Etionamida/ PAS isoniazida Etambutol Pirazinamida	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluar el balance hidroelectrolítico.</li> <li>2. Iniciar la terapia antiemética.</li> <li>3. Disminuir la dosis del fármaco sospechoso sin que esto comprometa el esquema.</li> <li>4. Descontinuar el agente sospechoso si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema - raramente necesario.</li> <li>5. Dosis fraccionada (2 veces al día).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La náusea y el vómito permanentes en las semanas iniciales del tratamiento son usualmente controladas con el tiempo y terapia adjunta.</li> <li>• Los electrolitos deben ser monitoreados y reemplazados si el vómito es severo.</li> <li>• Reversibles una vez discontinuados los fármacos sospechosos.</li> <li>• Distrés abdominal severo y abdomen agudo han sido reportados con el uso de Isoniazida. Aun cuando estos reportes son raros, si ocurren, la clofazimina debe ser suspendida.</li> </ul>
Gastritis	PAS Etionamida/	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los bloqueadores H2 y los inhibidores de la bomba de protones o los antiácidos pueden ser usados.</li> <li>• Suspender el o los agentes sospechosos por cortos períodos de tiempo (1- 7 días).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La gastritis severa manifestada por hematemesis, melenas o hematoqueisis es rara.</li> <li>• La dosis de los antiácidos deben ser cuidadosamente administradas, con horarios para que no interfieran con la absorción de drogas antituberculosas (tomar dos horas antes o 3 horas después de la toma de medicamentos antituberculosas).</li> </ul>

Efectos adversos	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas sugeridas de manejo	Comentarios
Hepatitis	Pirazinamida Isoniazida Rifampicina Etionamida/ PAS Etambutol Fluoroquinolonas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminuir la dosis del agente sospechoso sin que esto comprometa el régimen terapéutico.</li> <li>Descontinuar el agente sospechoso si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema.</li> <li>Dosis fraccionada (2 veces al día).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reversible una vez suspendido el agente o agentes sospechosos.</li> </ul>
Toxicidad renal	Estreptomina Kanamicina* Amikacina Capreomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender pirazinamida en espera de la resolución de la hepatitis.</li> <li>Eliminar otras potenciales causas de hepatitis.</li> <li>Considerar la suspensión permanente del fármaco más probable. Reiniciar el resto de drogas, iniciando una por una.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La historia de hepatitis previa debe ser cuidadosamente analizada, para determinar el o los fármacos causales más probables, debe evitarse su uso en el futuro.</li> <li>Generalmente reversible una vez retirado el fármaco sospechoso.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el agente sospechoso.</li> <li>Considerar el uso de capreomicina si un aminoglucósido ha sido el medicamento parenteral anterior en el régimen terapéutico.</li> <li>Considerar una dosis de 2 a 3 veces por semana si el fármaco es esencial para el esquema y el afectado los puede tolerar (monitoreo exhaustivo de creatinina).</li> <li>Ajustar la dosis de los medicamentos a la aclaramiento de creatinina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Historia de diabetes o enfermedad renal no es una contraindicación para el uso de los medicamentos listados, aunque los afectados con estas enfermedades concomitantes pueden tener un riesgo elevado de desarrollar falla renal o insuficiencia renal. La insuficiencia (disfunción) renal puede ser permanente.</li> </ul>

Efectos adversos	Probable(s) medicamento(s) responsable(s)	Medidas sugeridas de manejo	Comentarios
Alteraciones electro-líticas (hipocalemia e hipomagnesemia)	Capreomicina Kana-micina* Amikacina Estreptomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chequear el potasio.</li> <li>Si el potasio está bajo también chequear el magnesio (Ca si se sospecha de hipocalemia).</li> <li>Reemplazar los electrolitos de acuerdo con las necesidades determinadas por laboratorio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si se presenta hipocalemia severa considerar la hospitalización.</li> <li>Espironolactona 25 mg vía oral cada día pueden disminuir pérdida de potasio y magnesio y son útiles en casos refractarios.</li> </ul>
Neuritis óptica	Etambutol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender etambutol.</li> <li>Referir al afectado a un oftalmólogo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usualmente reversible con la suspensión de etambutol.</li> <li>Casos raros de neuritis óptica han sido atribuidos a estreptomicina.</li> </ul>
Artralgias	Pirazinamida Fluoroquinolonas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar la terapia con AINES.</li> <li>Disminuir la dosis o suspender el fármaco, si esto puede ser hecho sin comprometer el esquema.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los síntomas de artralgia disminuyen con el tiempo, aun sin intervención.</li> <li>Los niveles de ácido úrico pueden estar elevados, en afectados que toman pirazinamida, el alopurinol parece no corregir los niveles de ácido úrico en tales casos.</li> </ul>

## Anexo 15. Manejo de las reacciones adversas más frecuentes a medicamentos anti TB de primera línea

Importantes	Suspender medicamento(s) en cuestión	
<b>Erupción cutánea</b>	Todos los medicamentos antituberculosis	Suspender la medicación
<b>Hipoacusia (en ausencia de cerumen)</b>	Estreptomicina	Suspender
<b>Mareos vértigo y nistagmo)</b>	Estreptomicina	Suspender
<b>Ictericia (en ausencia de otras causas)</b>	Pirazinamida, isoniazida y rifampicina	Suspender la medicación
<b>Vómitos persistentes, confusión (sospechar insuficiencia hepática aguda de origen farmacológico)</b>	La mayoría de los medicamentos antituberculosis	Suspender la medicación Realizar pruebas urgentes funcionales hepáticas y obtener el tiempo de protrombina
<b>Pérdida de agudeza visual (en ausencia de otras causas)</b>	Etambutol	Suspender
<b>Choque, púrpura, insuficiencia renal aguda</b>	Rifampicina	Suspender la medicación y hospitalizar al afectado de urgencia. No utilizar rifampicina cuando se reinicie el tratamiento, siempre y cuando esté seguro de que la rifampicina haya sido responsable de esta reacción

Fuente: MSP. Manual de Normas y Procedimientos para el Manejo para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador, 2010.  
Elaboración: Propia

## Anexo 16. RAM más comunes de los medicamentos ARV

Todos los ARV son potencialmente tóxicos, y el rango de toxicidad incluye desde la incomodidad hasta los efectos adversos que ponen en riesgo la vida del afectado. Es esencial para la adherencia al tratamiento y la seguridad del afectado que se identifiquen y manejen los efectos adversos de los medicamentos.

Efectos adversos	Medicamento
<b>Gastrointestinales</b>	Prácticamente todos los ARV pueden producir náusea, diarrea y vómitos.
<b>Toxicidad hematológica</b>	Supresión de la médula ósea (anemia, neutropenia) comúnmente asociada al AZT.
<b>Disfunción mitocondrial</b>	Principalmente por todos los INTI (más comúnmente d4T, ddl) e incluye acidosis láctica, toxicidad hepática, pancreatitis, neuropatía periférica, lipoatrofia y miopatía.
<b>Toxicidad hepática</b>	Entre los INTI, NVP. Entre los IP, TPV y en menor grado RTV y DRV. Entre los inhibidores de entrada o fusión: MVC. Exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis pueden ocurrir en coinfectados con HBV que descontinúan 3TC, FTC o TDF. ATV e IDV pueden producir hiperbilirrubinemia indirecta asintomática.
<b>Toxicidad renal</b>	Nefrolitiasis comúnmente por el IDV, pero también ATV y FPV. Disfunción tubular renal asociada a TDF.
<b>Otras anomalías metabólicas</b>	Más comunes con los IP. Incluyen hiperlipidemia, acumulación grasa, resistencia a la insulina, diabetes y osteopenia.
<b>Reacciones alérgicas</b>	Exantemas y reacciones de hipersensibilidad más comunes con los INTI (incluido ETR) pero también se presentan con algunos INTI, como el ABC. Algunos IP como el FPV, DRV y TPV pueden producir exantemas. Los dos últimos deben usarse con precaución en personas alérgicas a las sulfas.

Tomado de: OPS/OMS. Coinfección TB/VIH: Guía Clínica, versión actualizada 2010. (137)

## Anexo 17. Fichas de medicamentos avalados por la GPC

### Amikacina (Am)

<b>Indicación</b>	Tuberculosis resistente a fármacos en combinación con otras drogas antituberculosis. Bactericida, posee una fuerte actividad contra la TB, resistencia cruzada con la Kanamicina y algunos datos sugieren la resistencia cruzada con la Capreomicina.
<b>Forma farmacéutica/concentración</b>	Líquido parenteral de 500 mg/2 ml - 1 gr/4 ml
<b>Absorción</b>	La absorción intramuscular podría demorarse si se usa el mismo lugar constantemente.
<b>Contraindicaciones</b>	Embarazo: Contraindicación relativa (se han visto casos de sordera congénita con el uso de la Estreptomicina y de la Kanamicina durante el embarazo. Hipersensibilidad a los aminoglucósidos. Se recomienda precaución con insuficiencias renal, hepática, vestibular o auditiva.
<b>Interacciones</b>	Evitar uso concomitante, sistémico, oral o tópico de productos nefrotóxic (bacitracina, cisplatino, anfotericina B, cefaloridina, paromicina, viomicina, polimixina colistina, vancomicina u otros aminoglucósidos) Riesgo de toxicidad en adultos mayores y en pacientes con deshidratación. Evitar el uso de agentes diuréticos
<b>Efectos adversos</b>	Nefrotoxicidad: Por lo general el 9% de la población general (menor para dosis diarias y mayor en el uso prolongado). Ototoxicidad (pérdida de la audición): Se incrementa en pacientes de edad avanzada y con el uso prolongado de la misma. Dolor local con la administración IM. Toxicidad vestibular. Anormalidades electrolíticas, incluyendo la hipocalcemia y la hipomagnesemia.
<b>Penetración LCR</b>	Variable. Parece penetrar mejor las meninges inflamadas.
<b>Circunstancias especiales</b>	<b>Uso durante el embarazo:</b> Generalmente se evita el uso durante el embarazo debido a sordera congénita demostrada con el uso de la Estreptomicina y la Kanamicina. <b>Lactancia:</b> Puede usarse durante la lactancia.

	<p><b>Uso durante enfermedades renales:</b> Se usa con precaución. La concentración debe ser monitoreada en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan ajustes intercalados en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis. El medicamento tiene una eliminación variable con la hemodiálisis.</p> <p><b>Uso durante enfermedad hepática:</b> Los niveles del medicamento no se ven afectados por la enfermedad hepática (con excepción de un volumen mayor de distribución en los pacientes con cirrosis alcohólica y con ascitis). Se presume que es seguro en pacientes gravemente enfermos del hígado, sin embargo, úsela con precaución. Algunos pacientes con enfermedad hepática grave pueden desarrollar rápidamente el síndrome hepatorenal.</p> <p><b>Uso con diuréticos:</b> La coadministración de diuréticos del asa y de antibióticos aminoglucósidos conlleva un incremento en el riesgo de ototoxicidad.</p>
<b>Monitoreo</b>	<p>Monitoree la función renal documentando la creatinina, como mínimo una vez al mes (con más frecuencia en caso de insuficiencia renal o hepática). Documente la eliminación de la creatinina si existe una insuficiencia renal de referencia o ante cualquier sospecha. Documente la función auditiva de referencia y realice un examen auditivo mensualmente. Haga un seguimiento mensual de los electrolitos, magnesio y calcio. Documente concentraciones máximas y mínimas de referencia si tiene alguna duda sobre la función renal.</p>

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. UNAM. Vademécum de Genéricos Intercambiables. 2007. (213–215)

### Bedaquilina (Bdq)\*

<b>Indicación</b>	Tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos, en combinación con otras drogas antituberculosis.
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	Tabletas de 100 mg
<b>Contraindicaciones</b>	Intervalo QT de más de 500 milisegundos (derivado de la fórmula de Fridericia). Hipersensibilidad al medicamento.
<b>Interacciones</b>	Antibacterianos: concentración plasmática posiblemente aumentada por Ciprofloxacina, Claritromicina y Eritromicina (evitar el uso concomitante si la ciprofloxacina, la claritromicina y la eritromicina se administran durante más de 14 días).

	<p>El fabricante de bedaquilina* recomienda evitar el uso concomitante con Moxifloxacina. Concentración plasmática posiblemente reducida por Rifabutina, Rifampicina (fabricante recomienda evitar el uso concomitante).</p> <p>Posible aumento del riesgo de arritmias ventriculares cuando se administra con Clofazimina.</p> <p>Antidepresivos: concentración plasmática de bedaquilino posiblemente reducida por ST JOHN'S WORT-f (fabricante recomienda evitar el uso concomitante)</p> <p>Antiepilépticos: concentración plasmática posiblemente reducida por Carbamazepinas, Fosfenitoína y Phenytoin (fabricante aconseja evitar el uso concomitante).</p> <p>Antifúngicos: concentración plasmática aumentada con Ketoconazol (evitar el uso concomitante si se administra ketoconazol durante más de 14 días). Concentración plasmática posiblemente incrementada por Fluconazol. (Evitar el uso concomitante si se administra fluconazol durante más de 14 días).</p> <p>Retrovirales: concentración plasmática posiblemente reducida por Efavirenz y Etravrina (fabricante recomienda evitar el uso concomitante). Concentración plasmática de bedaquilino posiblemente aumentada con Ritonavir. Evitar el uso concomitante si se administra ritonavir durante más de 14 días).</p> <p>Vacunas: los antibacterianos inactivan la vacuna oral contra la fiebre tifoidea.</p>
<b>Precauciones</b>	<p>Hipotiroidismo. Intervalo QTc (derivado usando la fórmula de Fridericia) 450-500 milisegundos. Discontinuar si el intervalo QTc es superior a 500 milisegundos.</p> <p>Factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida, antecedentes de arritmias sintomáticas (evitar si hay arritmia ventricular), bradicardia, síndrome QT largo congénito).</p> <p>Precaución con el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos.</p>
<b>Efectos adversos</b>	<p>Artralgia, diarrea, mareos, dolor de cabeza, mialgia, náusea, prolongación del intervalo QT, vómito.</p> <p>Síncope: si se produce un síncope, obtenga ECG.</p>
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> El fabricante aconseja evitar a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo.</p> <p><b>Lactancia:</b> El fabricante aconseja evitar (presencia en la leche en estudios con animales)</p>

	<p><b>Uso en pacientes con enfermedad renal:</b> El fabricante recomienda precaución si el eGFR es inferior a 30 ml/minuto /1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Uso en pacientes con enfermedad hepática:</b> El fabricante aconseja precaución en deterioro moderado. Evitar en caso de deterioro grave: no hay información disponible. Evitar el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos a menos que sea esencial.</p>
<b>Monitoreo</b>	<p>Determinar el potasio, el calcio y el magnesio en suero antes de iniciar el tratamiento (correcto si es anormal) - reevaluación si la prolongación del intervalo QT se produce durante el tratamiento.</p> <p>Obtenga ECG antes de comenzar el tratamiento, y luego al menos mensualmente durante el tratamiento o más frecuentemente si se usa concomitantemente con otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT.</p> <p>Monitorear la función hepática antes de comenzar el tratamiento y luego por lo menos mensualmente durante el tratamiento-discontinuar el tratamiento si se presentan anomalías graves en las pruebas de función hepática.</p>

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry. (2009). Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. National Tuberculosis Center. (214,215)  
\*Su prescripción y uso están restringidos previa autorización del comité técnico asesor de TB.

### Capreomicina (Cm)

<b>Indicación</b>	Tuberculosis resistente a fármacos en combinación con otras drogas antituberculosis. Bactericida que inhibe la síntesis de proteína. Algunos datos han sugerido resistencia cruzada con amikacina y kanamicina.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Polvo para solución inyectable 1000 mg (1 gr).
<b>Absorción</b>	No tiene una absorción oral significativa. La absorción intramuscular puede ser lenta si se usa el mismo sitio de aplicación constantemente.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al medicamento o a los aminoglucósidos.

<b>Interacciones</b>	<p>Antibacterianos: aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando es administrado con Colistimetato de sodio o Polimixinas.</p> <p>Aumento del riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad cuando se administra con Aminoglucósidos o Vancomicina.</p> <p>Citotóxicos: aumento del riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad cuando se administra con compuestos de Platino.</p> <p>Vacunas: los antibacterianos inactivan la vacuna oral contra la fiebre tifoidea.</p>
<b>Precauciones</b>	<p>Insuficiencia auditiva. Alteraciones electrolíticas. Deficiencia hepática: Utilice con precaución.</p> <p>Dependencia renal: reducir la dosis (consultar producto).</p>
<b>Efectos adversos</b>	<p>Induración en el lugar de la inyección, cambios en las pruebas de la función hepática, pérdida auditiva con tinnitus y vértigo, reacciones de hipersensibilidad, leucocitosis, leucopenia, nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular después de grandes dosis, dolor en el lugar de la inyección, erupciones, trombocitopenia, urticaria.</p>
<b>Penetración LCR</b>	<p>Hay escasez de datos con relación a la penetración de la Capreomicina en las meninges.</p>
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> El fabricante recomienda el uso solo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo teratogénico (estudios con animales).</p> <p><b>Lactancia:</b> El fabricante recomienda precaución.</p> <p><b>Uso en pacientes con enfermedad renal:</b> Utilícelo con precaución. La concentración debe monitorearse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan ajustes periódicos en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.</p> <p><b>Uso en enfermedad hepática:</b> Las concentraciones del medicamento no se ven afectadas por la enfermedad hepática (con excepción de un gran volumen de distribución de los pacientes con cirrosis alcohólica con ascitis). Se presume que es segura en pacientes con enfermedad hepática grave; sin embargo, úsela con precaución. Algunos pacientes con enfermedad hepática grave pueden desarrollar rápidamente el síndrome hepatorenal.</p>

<b>Monitoreo</b>	<p>Monitoree la función renal documentando la creatinina al menos mensualmente (con más frecuencia en caso de que exista falla hepática o renal). Documente la eliminación de creatinina si existe una falla renal de referencia o cualquier sospecha. Documente un examen de audiología de referencia y mensual. Haga seguimiento mensual a los electrolitos, el magnesio y el calcio. Pregunte con regularidad al paciente acerca de molestias vestibulares y realice exámenes vestibulares seriales. Documente la concentración máxima y mínima de referencia si existe alguna duda con respecto de la función renal. Algunos expertos monitorean rutinariamente los niveles de capreomicina, sin importar la función renal. Monitoree serialmente concentraciones en pacientes con problemas de función renal.</p>
------------------	--

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org, Francis J. Curry National Tuberculosis Center Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

### Cicloserina (Cs)

<b>Indicación</b>	Tuberculosis resistente a fármacos de primera línea, en combinación con otras drogas antituberculosis.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Cápsulas de 250 mg
<b>Absorción/Ingesta del medicamento</b>	Disminuye moderadamente con la comida (mejor si se toma con el estómago vacío). No se afecta significativamente por antiácidos o por el jugo de naranja. Si se ingiere comida, evite una comida muy abundante y grasosa. Evite ingerir bebidas alcohólicas.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a la Cicloserina, dependencia del alcohol, depresión, epilepsia, estados psicóticos, ansiedad severa.
<b>Interacciones</b>	Alcohol: Aumento del riesgo de convulsiones cuando se administra Cicloserina. Antibacterianos: Aumento del riesgo de toxicidad del SNC administrado con Isoniacida. Vacunas: Los antibacterianos inactivan la vacuna oral contra la fiebre tifoidea.

<b>Precauciones</b>	Anemia, insuficiencia renal o hepática, infecciones por herpes zóster (varicela, herpes zóster), hipertensión, infecciones. Requisitos de monitoreo: Se requiere un control de la concentración sanguínea especialmente en caso de insuficiencia renal o si la dosis supera los 500 mg diarios o si hay signos de toxicidad. La concentración de sangre no debe exceder los 30 mg/litro. Supervisar la función hematológica, renal y hepática.
<b>Efectos adversos</b>	Dermatitis alérgica, cambios en las pruebas de la función hepática, confusión, convulsiones, depresión, mareos somnolencia, dolor de cabeza, insuficiencia cardíaca en altas dosis, anemia megaloblástica, psicosis, erupciones, temblor, vértigo. Toxicidad del SNC: Descontinúe o reduzca la dosis si se presentan síntomas de toxicidad del SNC. Erupciones o dermatitis alérgica: Descontinuar o reducir la dosis si se desarrollan erupciones cutáneas o dermatitis alérgica. Deterioro renal: Aumentar el intervalo entre las dosis si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/minuto.
<b>Penetración LCR</b>	La concentración es similar a las alcanzados en las concentraciones séricas.
<b>Circunstancias especiales</b>	<b>Uso durante el embarazo:</b> El fabricante aconseja el uso sólo si el beneficio potencial supera el riesgo (cruza la placenta). <b>Lactancia:</b> Cantidad demasiado pequeña para ser dañina. <b>Uso durante la enfermedad renal:</b> La cicloserina es eliminada por el riñón y en caso de insuficiencia renal requiere ajustes en la dosis (ver más arriba). Úsela con precaución. <b>Uso durante enfermedad hepática:</b> No está asociada con hepatotoxicidad.
<b>Monitoreo</b>	Los niveles máximos deben obtenerse dentro de la primera o segunda semana de la terapia y deben monitorearse serialmente. El nivel máximo debe mantenerse por debajo de los 35 mcg/ml. Por lo general la dosis se aumenta si el nivel máximo es menor a los 15 mcg/ml y se disminuye si el nivel máximo alcanza los 40 mcg/ml. Si la dosis se ajusta, repita el nivel máximo al menos 3 ó 4 días después.

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

**Clofazimina (Cfz)**

<b>Indicación</b>	Tuberculosis resistente a fármacos en combinación con otras drogas antituberculosis.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Cápsulas de 100 mg
<b>Absorción/Ingesta del medicamento</b>	70% de absorción después de la dosis oral. Tomar con las comidas para evitar molestias estomacales y mejorar la absorción.
<b>Contraindicaciones</b>	Evítese si hay dolor abdominal persistente y diarrea. Puede decolorar las lentes de contacto blandas. Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes.
<b>Interacciones</b>	Antibacterianos: Posible aumento del riesgo de arritmias ventriculares cuando se administra con Bedaquilina* Vacunas: Los antibacterianos inactivan la vacuna oral contra la fiebre tifoidea
<b>Precauciones</b>	La toxicidad en el sistema gastrointestinal depende de la dosis. Si aparecen síntomas gastrointestinales durante tratamiento, la dosis debe reducirse y, de ser necesario, incrementar el intervalo de toma.
	Dosis mayores a 100 mg no deben administrarse por más de tres meses, por relación dosis dependiente con efectos adversos gastrointestinales. Debe advertirse a los pacientes sobre posibles cambios en la coloración de piel, uñas, pelo y secreciones corporales. Usar con precaución en niños, adultos mayores y personas con diabetes. Deficiencia hepática: utilícelo con precaución. Deterioro renal: utilícelo con precaución.
<b>Efectos adversos</b>	Dolor abdominal, erupciones parecidas al acné, anorexia, obstrucción intestinal, coloración pardo-negra de las lesiones y la piel, incluidas las zonas expuestas a la luz, visión atenuada, ojos secos, piel seca, elevación del azúcar en la sangre, enteropatía eosinofílica, dolor de cabeza, linfoadenopatía, pigmentación macular de la córnea, náusea, fotosensibilidad, prurito, erupción, decoloración roja de los fluidos corporales, decoloración roja de las heces, decoloración roja de la orina, coloración reversible del pelo, infarto esplénico, pigmentación subepitelial de la córnea, cansancio, vómitos (hospitalización si es persistente), pérdida de peso.

<b>Penetración LCR</b>	La información disponible sobre la penetración en el sistema nervioso central es muy limitada.
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> Use con precaución</p> <p><b>Lactancia:</b> Puede alterar el color de la leche; Decoloración de la piel del lactante.</p> <p><b>Uso durante enfermedad renal:</b> No se requiere ajuste de la dosis.</p> <p><b>Uso durante enfermedad hepática:</b> Metabolizada por el hígado, use con precaución y/o ajuste la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.</p>
<b>Monitoreo</b>	Monitoreo sintomático.
<b>Instrucciones al paciente</b>	Esta medicina puede decolorar su piel y tornar las secreciones de su cuerpo de un color rosado, rojo o marrón negruzco. Esto debe desaparecer después de suspender el medicamento, pero puede tomar un largo tiempo. Evite asolearse y use bloqueadores solares de un factor solar alto.

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)  
\* Su prescripción y uso están restringidos previa autorización del comité técnico asesor de TB.

**Delamanid (Dlm)**

<b>Indicación</b>	Tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos, en combinación con otras drogas
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Tableta de 50 mg
<b>Contraindicaciones</b>	Intervalo QTc de más de 500 milisegundos (derivado de la fórmula de Fridericia). Albúmina sérica inferior a 28 g / litro Contraindicado con el uso concomitante de potentes inductores del CYP3A4. Hipersensibilidad al medicamento.
<b>Interacciones</b>	<p>Analgésicos: aumento riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Metadona.</p> <p>Antiarrítmicos: aumento riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Amiodarona o Disopiramida.</p> <p>Antibacterianos: posible aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Claritromicina y Eritromicina. Aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Moxifloxacina. Concentración plasmática de Delamanid reducida por Rifampicina. El Delamanid aumenta la concentración plasmática de Etambutol.</p> <p>Antidepresivos: posible aumento del riesgo de arritmias ventriculares cuando se administra con Tricíclicos que prolongan el intervalo QT</p> <p>Antiepilépticos: el fabricante recomienda evitar el uso concomitante con Carbamazepinas.</p> <p>Antipsicóticos: aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Droperidol, Haloperidol, Pimozida o Fenotizinas que prolongan el intervalo QT</p> <p>Retrovirales - Concentración plasmática aumentada por Lopinavir y Ritonavir. Aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Saquinavir.</p> <p>Beta-bloqueantes: Aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Sotalol.</p> <p>Citotóxicos: Aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Trióxido Arsénico o Vinflunina. Posible aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Vinblastina, Vincristina, Vindesina y Vinorelbina.</p> <p>Domperidona: Posible aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Domperidona.</p> <p>Pentamidina Isetionato: aumento del riesgo de arritmias ventriculares al administrar con Pentamidina Isetionato.</p>

<b>Precauciones</b>	Factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT (por ejemplo, alteraciones electrolíticas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida, hipertensión grave, hipertrofia ventricular izquierda, bradicardia, síndrome QT largo congénito, antecedentes de arritmias sintomáticas). Precaución durante el uso concomitante con otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT.
<b>Efectos adversos</b>	Común o muy común: Dolor abdominal, acné, agitación, ansiedad, dolor de pecho, tos, disminución del apetito, depresión, dermatitis, dispepsia, disnea, dolor de oídos, hemoptisis, dolor de cabeza, hiperhidrosis, hiperlipidemia, hipertensión, hipocaliemia, hipotensión, insomnio, malestar, náusea, dolor orofaríngeo, osteocondrosis, palpitaciones, neuropatía periférica, fotofobia, desorden psiquiátrico, prolongación del intervalo QT, reticulocitosis, tinnitus, temblor, vómito, arritmias poco frecuentes, desorden del equilibrio, deshidratación, disfagia, infección de herpes, hipocalcemia, leucopenia, nocturia, erupciones, trombocitopenia, retención urinaria.
<b>Circunstancias especiales</b>	<b>Uso durante el embarazo:</b> El fabricante recomienda evitar. (Toxicidad en animales). <b>Lactancia:</b> El fabricante aconseja evitar. (Presente en la leche en estudios con animales). <b>Uso durante enfermedad renal:</b> En deterioro grave, el fabricante aconseja evitar <b>Uso durante enfermedad hepática</b> En deterioro moderado o severo, el fabricante recomienda evitar.
<b>Monitoreo</b>	Requisitos de monitoreo: Controlar la concentración sérica de albúmina y electrolitos antes de comenzar el tratamiento y, a continuación, durante el tratamiento, interrumpir el tratamiento si la albúmina sérica es inferior a 28 g/litro. Obtenga ECG antes de comenzar el tratamiento y luego mensualmente (más frecuentemente si la albúmina sérica es de 28-34 g/ litro o en el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 o si hay factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT o si el intervalo QTc es de 450-500 milisegundos en hombres o de 470-500 milisegundos en mujeres). Suspender el tratamiento si el intervalo QTc es superior a 500 milisegundos (derivado de la fórmula de Fridericia).

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

**Estreptomina (S)**

<b>Indicación</b>	Tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos, en combinación con otras drogas.
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	Solución inyectable de 500 mg Bactericida, inhibe la síntesis de la proteína, no presenta resistencia cruzada significativa con otros aminoglucósidos.
<b>Absorción/Ingesta</b>	La absorción intramuscular puede demorarse si es usado de manera consistente el mismo sitio.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a los aminoglucósidos, precaución en presencia de compromiso renal, vestibular o auditivo.
<b>Efectos adversos</b>	Dolor abdominal común o muy común, diarrea, alteraciones en las pruebas de función hepática, dolor de cabeza, náuseas, prurito, erupción, trombocitemia, vómitos infrecuentes, eosinofilia, leucopenia, parestesia, trombocitopenia, colitis asociada a antibióticos, anemia hemolítica, síndrome de Stevens Johnson, necrosis, epidérmica tóxica. Convulsiones raras: Frecuencia desconocida. Alergia y sensibilidad cruzada: Evitar si hay antecedentes de reacción de hipersensibilidad inmediata a los antibacterianos beta-lactámicos. Use con precaución en pacientes con sensibilidad a los antibacterianos beta lactámicos.
<b>Penetración LCR</b>	Penetración variable. Parece penetrar mejor las meninges inflamadas.
<b>Circunstancias especiales</b>	<b>Uso durante el embarazo:</b> Úsela solo si el beneficio potencial supera el riesgo. Sordera congénita documentada. <b>Lactancia:</b> Es poco probable que se absorba (sin embargo, el fabricante aconseja evitar). <b>Uso durante enfermedad renal:</b> Úsela con precaución. Se recomienda ajustes en intervalos para pacientes con insuficiencia renal o diálisis. El medicamento se excreta de manera variada por hemodiálisis. <b>Uso durante enfermedad hepática:</b> La concentración del medicamento no se afecta por la enfermedad hepática (con excepción de un gran volumen de distribución en cirrosis alcohólica con ascitis). Su uso se presume seguro en pacientes con enfermedad hepática grave, sin embargo, utilícela con precaución. Algunos pacientes con enfermedad hepática grave pueden progresar rápidamente a un síndrome hepatorenal. <b>Uso de diurético:</b> La coadministración de diuréticos del asa y de antibióticos aminoglucósidos conlleva un incremento de riesgo de ototoxicidad.

<b>Monitoreo:</b>	Monitoree la función renal al documentar la creatinina al menos una vez al mes (con más frecuencia en caso de que exista falla renal o hepática). Documente la eliminación de la creatinina si existe una falla renal basal o cualquier sospecha. Documente la función auditiva inicial y mensualmente. Pregunte al paciente regularmente sobre molestias vestibulares y realice exámenes vestibulares seriales. Documente concentraciones máximas y mínimas de referencia si existe alguna duda sobre la función renal.
-------------------	--

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009.(214,215)

### Etambutol (E)

<b>Indicación</b>	Tuberculosis en combinación con otros fármacos. <b>Bacteriostático</b> inhibidor de la síntesis de la pared celular. El etambutol protege contra el futuro desarrollo de fármacos-resistencia.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Tableta de 400 mg Tableta dispersable de 100 mg <b>Forma parte de:</b> Tabletas de Isoniacida 75 mg + Rifampicina 150 mg + Oirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg
<b>Absorción</b>	80% de biodisponibilidad independientemente de la comida. Puede tomarse con las comidas o con el estómago vacío.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al medicamento, neuritis óptica, mala visión.
<b>Interacciones</b>	<u>Antibacterianos:</u> concentración plasmática de etambutol aumentada por DELAMANID. <u>Vacunas:</u> los antibacterianos inactivan la vacuna oral contra la fiebre tifoidea.
<b>Precauciones</b>	Los pacientes que no pueden entender las advertencias sobre efectos secundarios visuales deben, si es posible, recibir un medicamento alternativo. En particular, el Etambutol debe utilizarse con precaución en los niños hasta que tengan al menos 5 años de edad y sean capaces de informar con precisión los cambios visuales sintomáticos. Se recomienda realizar una prueba de agudeza visual antes del tratamiento (especialmente en niños) y advertir a los pacientes que informen cambios visuales.

	<p>Puede producir toxicidad hepática, uso con precaución; contraindicado con el uso concomitante de potentes inductores del CYP3A4, insuficiencia hepática. Toxicidad ocular: La toxicidad ocular es más común cuando se utiliza una dosis excesiva o si la función renal del paciente está alterada. La interrupción temprana del fármaco es casi siempre seguida por la recuperación de la vista.</p> <p>Riesgo de daño del nervio óptico: Debe evitarse preferiblemente en pacientes con insuficiencia renal.</p>
<b>Efectos adversos</b>	<p>Erupciones, trombocitopenia, urticaria, ceguera al color, pérdida de la agudeza visual, neuritis óptica, neuritis periférica, ceguera del color rojo/verde, restricción de campos visuales, alteraciones visuales.</p>
<b>Penetración LCR</b>	<p>El Etambutol tiene una penetración meníngea deficiente.</p>
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> Reacciones perjudiciales no conocidas.</p> <p><b>Lactancia:</b> Alimentación de pecho: Cantidad demasiado pequeña para ser dañina.</p> <p><b>Uso en enfermedad renal:</b> Use con precaución (eliminado por los riñones). Se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y su riesgo de toxicidad es mayor. Si necesita usarse en el esquema, considere el monitoreo terapéutico.</p> <p><b>Uso en enfermedad hepática:</b> Seguro en pacientes con enfermedad hepática.</p>
<b>Monitoreo</b>	<p>La función renal debe comprobarse antes del tratamiento. La agudeza visual debe ser probada por servicios de oftalmología antes del tratamiento con Etambutol. En niños pequeños se recomienda un seguimiento oftalmológico de rutina.</p>

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org. Francis J. Curry. (2009). Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos National Tuberculosis Center.

### Etionamida (Eto)

<b>Indicación</b>	<p>Tuberculosis resistente a fármacos en combinación con otras drogas antituberculosis. Bactericida débil, bloquea la síntesis del ácido micólico.</p>
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	<p>Tabletas de 250 mg</p>

<b>Absorción/Ingesta</b>	80% de biodisponibilidad independientemente de la comida. Tome este medicamento con la comida.
<b>Contraindicaciones</b>	Sensibilidad al medicamento.
<b>Precauciones</b>	Deben realizarse pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento y repetirlas periódicamente mientras dure éste.
<b>Efectos adversos</b>	<p>Malestar gastrointestinal y anorexia: Algunas veces intolerable (los síntomas son suavizados por la comida o al tomar el medicamento antes de ir a dormir). Sabor metálico.</p> <p>Efectos endocrinos: Ginecomastia, pérdida del cabello, acné, impotencia, irregularidad del ciclo menstrual e hipotiroidismo reversible (combínala con hormona tiroidea).</p> <p>Neurotoxicidad (los pacientes tomando Etionamida deben tomar dosis altas de vitamina B6). Los efectos colaterales pueden incrementarse en pacientes que también toman cicloserina.</p>
<b>Penetración LCR</b>	La concentración en el LCR es similar a la sérica. Un estudio pediátrico que evaluó los niveles del medicamento en LCR, sugiere que en pacientes con meningitis la Etionamida debe administrarse en la dosis más alta dentro del rango terapéutico.
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> Por lo general se evita usar este medicamento durante el embarazo debido a informes de teratogénesis.</p> <p><b>Lactancia:</b> Existen muy pocos datos sobre su uso durante la lactancia. Se estima que un 20% de la dosis terapéutica usual se transmite al infante</p> <p><b>Uso durante enfermedad renal:</b> No es necesario tomar precauciones durante esta condición.</p> <p><b>Uso durante enfermedad hepática:</b> Puede ocasionar hepatotoxicidad similar a la INH. Use con precaución en pacientes con enfermedad hepática.</p>
<b>Monitoreo:</b>	Monitoree la TSH para administrar reemplazo hormonal en caso de presentar hipotiroidismo. Si se sospecha mala absorción realice un monitoreo terapéutico del medicamento. Monitoree la función hepática.

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

**Isoniacida (H)**

<b>Indicación</b>	Tuberculosis en combinación con otros fármacos. Tuberculosis activa y latente. Tuberculosis latente en pacientes portadores de VIH y otras inmunosupresiones. <b>Bactericida</b> , especialmente en células de división rápida. Afecta la síntesis del ácido micólico (pared celular).
<b>Forma farmacéutica/ concentración</b>	Tableta de 100 mg Tableta dispersable de 100 mg <b>Forma parte de:</b> Tabletas de Isoniacida 150 mg + Rifamicina 300 mg Tabletas de Isoniacida 75 mg + Rifampicina 150 mg + Oirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg Tabletas Dispersables de Isoniacida 50 mg + Rifampicina 75 mg Tabletas Dispersables de Isoniacida 50 mg + Rifampicina 75 mg + Pirazinamida 150 mg
<b>Absorción/Ingesta</b>	Se absorbe bien por vía oral o intramuscular. Mejor absorción con el estómago vacío. Hasta un 50% de reducción en la concentración máxima si se ingiere con una comida grasosa. En presencia de molestias estomacales, tomar la medicina con algo ligero de comida. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas. Evitar antiácidos una hora antes o una hora después de haber tomado este medicamento. Informar al tratante si está tomando medicamento anticonvulsionante.
<b>Contraindicaciones</b>	Enfermedad hepática inducida por fármacos. Hipersensibilidad al medicamento. Alcoholismo.
<b>Interacciones</b>	Cuando se usa con alimentos ricos en tiramina o histamina. Taquicardia, palpitaciones, hipotensión. Rubor, dolor de cabeza, mareos y sudoración.
<b>Precauciones</b>	<u>Neuropatía periférica</u> : La neuropatía periférica es más probable que ocurra cuando existen factores de riesgo preexistentes como la diabetes, la dependencia del alcohol, la insuficiencia renal crónica, el embarazo, la desnutrición
	y la infección por el VIH. En pacientes con mayor riesgo de neuropatía periférica el clorhidrato de piridoxina debe administrarse profilácticamente desde el inicio del tratamiento.

<b>Efectos adversos</b>	Frecuentes o muy comunes: Neuropatía periférica. Hepatitis. Frecuencia desconocida: Agranulocitosis, anemia aplástica, trastornos de la sangre, estreñimiento, convulsiones, dificultad con la micción, boca seca, fiebre, ginecomastia, anemia hemolítica, pérdida auditiva (en pacientes con insuficiencia renal), hiperglucemia, hiperreflexia, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis intersticial, náuseas, neuritis óptica, neuritis con altas dosis, síndrome de lupus eritematoso sistémico, tinnitus (en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal), vértigo, vómito.
<b>Penetración LCR</b>	Concentración equivalente a la plasmática en presencia de inflamación meníngea. Un 20% de concentración de los niveles en plasma cuando no están inflamadas las meninges.
<b>Circunstancias especiales</b>	<b>Uso durante el embarazo:</b> Se desconoce si es perjudicial. Se recomienda el uso de Piridoxina como profiláctico. <b>Lactancia:</b> Riesgo teórico de convulsiones y neuropatía; Piridoxina profiláctica aconsejable en la madre. <b>Uso en enfermedad renal:</b> No se requiere ajuste de la dosis, pero sí debe usarse un suplemento de piridoxina. <b>Uso en enfermedad hepática:</b> Puede exacerbar la falla hepática. Use con precaución. <b>Medicamento anticonvulsionante:</b> Las concentraciones séricas de fenitoin pueden incrementarse en personas que toman INH.
<b>Monitoreo</b>	No se recomienda el monitoreo de rutina por medio de pruebas de laboratorio en pacientes que están recibiendo la monoterapia de Isoniacida. Se recomienda realizar exámenes de la función hepática basales en pacientes que están recibiendo múltiples medicamentos antituberculosos u otros medicamentos hepatotóxicos o en aquellos que tienen alguna enfermedad hepática (incluyendo hepatitis viral). Las pruebas de seguimiento de la función hepática dependen de los resultados iniciales y de los síntomas de hepatotoxicidad. El monitoreo terapéutico de los medicamentos se recomienda solamente en pacientes en los que se sospecha una mala absorción o un fracaso terapéutico.

	<p>Monitoree la concentración de fenitoin o carbamazepina en pacientes recibiendo estos medicamentos (incrementa la concentración de fenitoin y el riesgo de hepatotoxicidad con la carbamazepina), especialmente cuando están en una monoterapia con Isoniacida. La rifampicina tiende a bajar la concentración de esos medicamentos.</p>
--	--

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

### Kanamicina (Kn)

<b>Indicación</b>	<p>Tuberculosis resistente a fármacos, en combinación con otras drogas antituberculosis.</p> <p>Bactericida con una fuerte actividad antituberculosa. Resistencia cruzada con la amikacina y algunos datos sugieren también resistencia cruzada con la capreomicina. Inhibe la síntesis de las proteínas.</p>
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	<p>Inyectable 1000 mg (1 gr.)</p>
<b>Absorción</b>	<p>No se absorbe oralmente. Entre un 40% y un 80% de la dosis es absorbida intramuscularmente.</p>
<b>Contraindicaciones</b>	<p>Embarazo: Contraindicación relativa (se han visto casos de sordera congénita con el uso de la estreptomina y de la kanamicina durante el embarazo).</p> <p>Hipersensibilidad a los aminoglucósidos: Adminístrese con precaución en pacientes con deterioro renal, vestibular o auditivo y en pacientes con obstrucción intestinal.</p>
<b>Interacciones</b>	<p>La toxicidad puede aumentar si se usa concomitantemente con ciertos fármacos: Anfotericina, Cefalosporinas, Diuréticos de asa, agentes Inmunológicos y Citotóxicos (Ciclosporina, Cisplatino). Aumenta el bloqueo neuromuscular con Capreomicina, otros bloqueantes musculares, toxina botulínica.</p> <p>Puede disminuir el efecto terapéutico de la vacuna BCG, por lo que se debe evitar su uso simultáneo.</p> <p>Vacuna anti-tifoidea: los antibióticos pueden disminuir la respuesta inmunológica de la vacuna de fiebre tifoidea atenuada (Ty21a). Se debe evitar su administración hasta al menos 24 horas tras suspender el tratamiento.</p>

<b>Precauciones</b>	<p>Riesgo de nefrotoxicidad: Determinar creatinina al menos una vez al mes. Puede causar bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria, especialmente cuando se da precozmente tras la anestesia o relajantes musculares. Utilizar con precaución en pacientes con alteraciones neuromusculares, incluyendo miastenia gravis.</p> <p>Riesgo de neurotoxicidad.</p> <p>Ototoxicidad: Es proporcional a la cantidad de fármaco dado y la duración del tratamiento.</p> <p>Tinnitus o vértigo pueden ser indicadores de daño vestibular e irreversible bilateral inminente. Suspender tratamiento si ocurren síntomas de ototoxicidad.</p> <p>Hipocalcemia: Usar con precaución en pacientes con hipocalcemia.</p>
<b>Efectos adversos</b>	<p>Nefrotoxicidad: Parece ser más nefrotóxico que la Estreptomina. Ototoxicidad (pérdida de la audición) y toxicidad vestibular: Se incrementa en personas de edad avanzada y con el uso prolongado del medicamento. Es un poco más común que ocurra con la Kanamicina que con la Estreptomina y en la misma frecuencia con la Amikacina. La Kanamicina parece tener una toxicidad vestibular menor.</p>
<b>Penetración LCR</b>	<p>La penetración en el LCR es mínima y variada, un poco mejor cuando las meninges están inflamadas.</p>
<b>Uso en el embarazo</b>	<p><b>Uso en el embarazo/lactancia:</b> Por lo general se evita su uso durante el embarazo debido a la documentación de sordera congénita.</p> <p><b>Lactancia:</b> Puede usarse durante la lactancia.</p> <p><b>Uso en enfermedad renal:</b> Utilícela con precaución. Las concentraciones deben monitorearse en pacientes con una función renal deteriorada. Se recomienda ajustar la dosis en intervalos en pacientes con deterioro renal o diálisis. Ver, “<i>Dosificación – Insuficiencia renal/diálisis</i>” (página anterior). Los medicamentos tienen una eliminación variada con la hemodiálisis.</p> <p><b>Uso en enfermedad hepática:</b> La concentración de los medicamentos no se ve afectada por la enfermedad hepática (con excepción de un gran volumen de distribución para los pacientes con cirrosis alcohólica con ascitis). Se presume que es segura en pacientes con enfermedad hepática grave, sin embargo, utilícela con precaución (algunos pacientes con enfermedad hepática grave pueden desarrollar rápidamente el síndrome hepatorenal).</p>

	<b>Uso de diurético:</b> La coadministración de diuréticos del asa y de antibióticos aminoglucósidos conlleva a un incremento en el riesgo de ototoxicidad.
<b>Monitoreo</b>	<p>Monitoree la función renal al documentar la creatinina al menos una vez al mes (hágalo más frecuentemente si hay deterioro renal o hepático). Documente la eliminación de la creatinina basal si hay deterioro renal o exista cualquier duda. Haga un examen de audición y documente los valores iniciales y los valores mensuales. Pregunte regularmente al paciente sobre quejas vestibulares y realice exámenes vestibulares seriados. Documente concentraciones máximas y mínimas basales si existe alguna duda sobre la función renal. Algunos expertos monitorean rutinariamente las concentraciones de los aminoglucósidos sin importar el estado de la función renal.</p> <p>Monitoree serialmente las concentraciones en pacientes con una función renal deteriorada.</p>

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016), BNF.org. Francis J. Curry National Tuberculosis Center, Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos, 2009. Asociación española de pediatría. Comité de medicamentos "Pediamecum". 2015. (214–216)

### Levofloxacina (Lfx)

<b>Indicación</b>	Tuberculosis resistente a fármacos de primera línea, en combinación con otras drogas antituberculosas. Bactericida con una fuerte actividad antituberculosa. Presenta resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas, pero hay datos que sugieren una mayor actividad que la ciprofloxacina o la ofloxacina. Inhibe la ADN girasa.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Tableta de 250 mg
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a las quinolonas.
<b>Absorción/Ingesta</b>	<p>Absorción oral excelente. No debe administrarse dentro de las 2 horas de haber ingerido productos lácteos, antiácidos u otros medicamentos que contengan cationes divalentes (hierro, magnesio, calcio, zinc, vitaminas, didanosina, sucralfato).</p> <p>Evitar alimentos y bebidas que contengan cafeína. Se puede tomar levofloxacina con las comidas. Tomar suficiente líquido. No consumir productos lácteos, antiácidos (en especial aquellos que contienen aluminio) o multivitamínicos dentro de las 2 horas de haber tomado este medicamento.</p>

<b>Interacciones</b>	Precaución en caso de uso concomitante con otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT.
<b>Precauciones</b>	Infarto agudo de miocardio (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), bradicardia (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), síndrome de QT largo congénito (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), alteraciones electrolíticas (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), historial de enfermedad psiquiátrica, historial de arritmias sintomáticas (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT.
<b>Efectos adversos</b>	Náusea y distensión, dolor de cabeza, mareo, insomnio o temblores, ruptura de tendones ( <b>rara vez</b> ), artralgias (por lo general pueden tratarse sintomáticamente), prolongación de la QT.
<b>Penetración LCR</b>	Concentraciones de 16% al 20% de las concentraciones séricas.
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo/lactancia:</b> Por lo general se evita el uso de fluoroquinolonas durante el embarazo y la lactancia debido a que se ha observado artropatía en estudios experimentales con cachorros. Sin embargo, hay algunos casos que reportan el uso seguro de fluoroquinolonas durante el embarazo.</p> <p><b>Uso en enfermedad renal:</b> Se recomienda el ajuste en la dosificación si la eliminación de la creatinina es &lt; 50 ml/min. El medicamento no se elimina por hemodiálisis, por lo que no se hacen necesarias dosis suplementarias después de la diálisis.</p> <p><b>Uso en enfermedad hepática:</b> La concentración del medicamento no se ve afectada por la enfermedad hepática. Se presume que es segura en pacientes con enfermedad hepática grave.</p>
<b>Monitoreo</b>	Monitoree efectos colaterales, aunque no se requieren exámenes de laboratorio específicos.

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016), BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

**Moxifloxacino**

<b>Indicación</b>	Tuberculosis resistente a fármacos en combinación con otras drogas antituberculosis. Bactericida, inhibe el ADN girasa, presenta resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas, pero puede ser más activa según datos de la actividad <i>in vitro</i> .
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Tabletas de 400 mg
<b>Absorción</b>	Buena absorción oral (90% biodisponible). No debe administrarse dentro de 2 horas de ingerir alimentos lácteos, antiácidos u otros medicamentos que contengan cationes divalentes (hierro, magnesio, calcio, zinc, vitaminas, didanosina, sucralfato).
<b>Contraindicaciones</b>	Infarto agudo de miocardio (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), bradicardia (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), síndrome de QT largo congénito (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), alteraciones electrolíticas (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT), antecedentes de arritmias sintomáticas (factor de riesgo para la prolongación del intervalo QT).
<b>Interacciones</b>	Antibacterianos: aumento del riesgo de arritmias ventriculares cuando se administra moxifloxacina con Eritromicina parenteral - evitar el uso concomitante. Aumento del riesgo de arritmias ventriculares cuando se administra moxifloxacina con I DELAMANID. Evite el uso concomitante con otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT.
<b>Precauciones</b>	Vigilar signos de tendinitis o ruptura de tendón, interrumpir el tratamiento si hay dolor, o hinchazón. El riesgo de rotura aumenta con el uso concomitante de corticoides. El tratamiento con quinolonas puede provocar convulsiones, por ello, deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC que puedan tener una predisposición a padecer convulsiones o una reducción en el umbral de las mismas. Vigilar la aparición de síntomas de neuropatía periférica tales como dolor, quemazón, hormigueo, entumecimiento o debilidad muscular (especial precaución si Mias-tenia Gravis). Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Se debe advertir a los pacientes

	<p>para que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con Moxifloxacina. Los pacientes con historia familiar o con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensos a sufrir reacciones hemolíticas al ser tratados con quinolonas. Por tanto, Moxifloxacina debe usarse con precaución en estos pacientes. Posibles reacciones de hipersensibilidad graves incluso mortales: vigilar e interrumpir tratamiento si aparece rash, ictericia, fiebre, alteraciones hematológicas. Vigilar posible aparición de diarrea por <i>Clostridium Difficile</i>. Trastornos hepáticos graves (incluyendo hepatitis fulminante): vigilar aparición de astenia, ictericia.</p>
<b>Efectos adversos</b>	<p>Angina común o muy común: Arritmias. Estreñimiento, flatulencia, gastritis hiperlipidemia, palpitaciones, dudoración, vasodilatación.</p> <p>Poco frecuentes: Disnea.</p> <p>Raro: Sueños anormales, amnesia, disfagia, hiperglucemia, hipertensión, hiperuricemia, incoordinación, miopatía, neuropatía periférica, estomatitis síncope.</p> <p>Muy raros: Insuficiencia hepática potencialmente mortal, rbdomiólisis.</p> <p>Con uso intravenoso: Dolor en el lugar de la inyección, flebitis en el lugar de la inyección.</p>
<b>Penetración LCR</b>	Buena penetración en estudios con modelos animales.
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> Contraindicado. Riesgo experimental de daño de fluoroquinolonas en el cartílago de articulaciones que soportan peso de animales inmaduros. Seguridad no evaluada en mujeres.</p> <p><b>Lactancia:</b> El fabricante recomienda evitar.</p> <p><b>Uso en enfermedad renal:</b> No se modifica la excreción en la fase de insuficiencia renal. No existen datos sobre el efecto de la diálisis.</p> <p><b>Uso en enfermedad hepática:</b> Raramente se asocia con hepatotoxicidad.</p> <p>Utilícela con precaución. No se requiere ajuste en la dosificación para pacientes con enfermedad hepática leve o moderada.</p>
<b>Monitoreo</b>	Monitoreo Sintomático
<b>Instrucciones al paciente</b>	No se involucre en nuevas actividades que le exijan un esfuerzo físico intenso.

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org. Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. Asociación española de pediatría. Comité de medicamentos "Pediamecum". 2015. (214,215,217)

**Linezolid (Lzd)**

<b>Indicación</b>	Tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos, en combinación con otras drogas. La resistencia al Linezolid puede desarrollarse en tratamiento prolongado o si las dosis son menores que las recomendadas.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Tableta de 600 mg
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al medicamento, mielosupresión, tratamiento concurrente con medicamentos que producen mielosupresión. Feocromocitoma, hipertensión no controlada, tirotoxicosis, tratamiento concomitante con agentes simpaticomiméticos directos e indirectos. En la inhibición de la monoaminaoxidasa
<b>Interacciones</b>	Inhibición de la monoaminoxidasa: El Linezolid es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa (IMAO). Los pacientes deben evitar consumir grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina (tales como queso maduro, extractos de levadura, bebidas alcohólicas no destiladas y productos de soja fermentados). No debe administrarse con otro IMAO ni dentro de las dos semanas siguientes a la interrupción de otro IMAO. A menos que sea posible una observación cercana y monitoreo de la presión arterial, evite en aquellos que reciben ISRS, agonistas 5HT1 (triptanos), antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos, dopaminérgicos, buspirona, petidina y posiblemente otros analgésicos opioides.
<b>Precauciones</b>	Neuropatía óptica severa: Puede ocurrir raramente, particularmente si Linezolid se usa por más de 28 días. Los pacientes deben ser advertidos sobre reportar inmediatamente síntomas de deficiencia visual. Trastornos de la sangre: Se han notificado trastornos hematopoyéticos (incluyendo trombocitopenia, anemia, leucopenia y pancitopenia) en pacientes que recibieron Linezolid. Se recomienda monitorear el conteo sanguíneo completo semanalmente. Estado confusional agudo, depresión bipolar, tumor carcinoide. En adultos mayores mayor riesgo de trastornos de la sangre. Antecedentes de convulsiones, feocromocitoma, esquizofrenia, hipertensión no controlada. Observación cercana: A menos que se pueda observar de cerca y controlar la presión arterial debe evitarse en hipertensión no controlada, feocromocitoma, tumor

	<p>carcinoide, tirotoxicosis, depresión bipolar, esquizofrenia o estados agudos de confusión.</p> <p>Requisitos de seguimiento: Monitorear el recuento sanguíneo completo (incluyendo el recuento de plaquetas) semanalmente.</p>
<b>Efectos adversos</b>	<p>Común o muy común: Diarrea, eosinofilia, dolor de cabeza, náusea, perturbación/disturbio del gusto, vómito.</p> <p>Poco frecuentes: Dolor abdominal, visión borrosa.</p> <p>Estreñimiento, diaforesis, mareos, boca seca, dispepsia, alteración electrolitos, fatiga, fiebre, gastritis, glossitis, hipertensión, hipoestesia, insomnio, leucopenia, pancreatitis, parestesia, poliuria, prurito, erupción, estomatitis, sed, trombocitopenia, tinnitus, decoloramiento de la lengua.</p> <p>Raras: Insuficiencia renal, taquicardia, ataques isquémicos transitorios. Frecuencia no conocida: Anemia, colitis asociada a antibióticos, convulsiones, hiponatremia, acidosis láctica, neuropatía óptica reportada en terapia prolongada, pancitopenia, neuropatía periférica reportada en terapia prolongada, síndrome de Stevens Johnson, decoloración de los dientes, necrosis epidérmica tóxica</p>
<b>Penetración LCR</b>	<p>La concentración en LCR es cercana a 1/3 de las que se alcanzan en las concentraciones séricas en modelos animales y han sido usados para tratar meningitis en humanos.</p>
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> El fabricante recomienda el uso solo si el beneficio potencial supera el riesgo. (Escasa evidencia).</p> <p><b>Lactancia:</b> El fabricante aconseja evitar (presente en la leche en estudios animales).</p> <p><b>Uso durante enfermedad hepática:</b> En caso de insuficiencia hepática grave, el fabricante recomienda el uso sólo si el beneficio potencial supera el riesgo.</p> <p><b>Uso durante enfermedad renal:</b> El fabricante aconseja que los metabolitos pueden acumularse si el eGFR es inferior a 30 mL /minuto/1,73 m<sup>2</sup>.</p>
<b>Monitoreo</b>	<p>Requisitos de seguimiento: Monitorear el recuento sanguíneo completo (incluyendo el recuento de plaquetas) semanalmente.</p>

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary (Sep, 2015 – Mar, 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

**Pirazinamida (Z)**

<b>Indicación</b>	Tuberculosis en combinación con otros fármacos. <b>Bactericida</b> para <i>M. tuberculosis</i> latente.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Tableta de 500 mg Tabletas de Isoniacida 75 mg + Rifampicina 150 mg + Oirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg Tabletas Dispersables de Isoniacida 50 mg + Rifampicina 75 mg + Pirazinamida 150 mg
<b>Absorción/Ingesta</b>	Se absorbe bien desde el tracto GI. Puede tomarse con el estómago vacío o con las comidas.
<b>Contraindicaciones</b>	Insuficiencia hepática severa, hipersensibilidad al medicamento, ataque agudo de gota.
<b>Interacciones</b>	<u>Sulfinpirazona</u> : Antagoniza los efectos de Sulfinpirazona. <u>Vacunas</u> : los antibacterianos inactivan la Vacuna Oral contra la fiebre Tifoidea
<b>Precauciones</b>	<u>Deficiencia hepática</u> : Hepatotoxicidad idiopática más frecuente. Evitar en caso de insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática preexistente o insuficiencia hepática controlar la función hepática con regularidad y con especial frecuencia en los primeros 2 meses. Diabetes, hiperuricemia, gota, alcoholismo, insuficiencia renal. En pacientes con VIH que presentaron efecto adverso a Pirazinamida no reintroducir el medicamento.
<b>Efectos adversos</b>	Anorexia, artralgia, disuria, fiebre, enrojecimiento, hepatomegalia, hepatotoxicidad, ictericia, insuficiencia hepática, náusea, fotosensibilidad, erupción, anemia sideroblástica, esplenomegalia, trombocitopenia, vómito.
<b>Penetración LCR</b>	Equivalentes a las concentraciones séricas.
<b>Circunstancias especiales</b>	<b>Uso durante el embarazo</b> : El fabricante recomienda el uso solamente si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo. <b>Lactancia</b> : Cantidad demasiado pequeña para ser dañina. <b>Uso en enfermedad renal</b> : Excretada por los riñones, dosificación 3 veces a la semana. <b>Uso en enfermedad hepática</b> : Úsela con precaución. La Pirazinamida se asocia con hepatotoxicidad en un 1% de los pacientes. La hepatotoxicidad puede ser muy grave y empeora el tratamiento.

<b>Monitoreo</b>	La función renal debe comprobarse antes del tratamiento. Las personas con dependencia del alcohol deben realizar controles frecuentes de la función hepática, especialmente en los primeros 2 meses. Monitoree las transaminasas. Si el paciente desarrolla artralgias, examine el ácido úrico.
<b>Instrucciones al paciente</b>	Este medicamento puede causar eritema con el sol. Limite su exposición al sol.

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)

## Rifampicina

<b>Indicación</b>	Tuberculosis en combinación con otros fármacos. <b>Bactericida</b> , inhibe la síntesis de la proteína, produce resistencia cruzada con otras rifamicinas.
<b>Forma farmacéutica y concentración</b>	Cápsula de 300 mg <b>Forma parte de:</b> Tabletas de Isoniacida 150 mg + Rifamicina 300 mg Tabletas de Isoniacida 75 mg + Rifampicina 150 mg + Oirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg Tabletas Dispersables de Isoniacida 50 mg + Rifampicina 75 mg Tabletas Dispersables de Isoniacida 50 mg + Rifampicina 75 mg + Pirazinamida 150 mg
<b>Absorción/Ingesta</b>	Su absorción es generalmente rápida, puede demorarse o disminuirse con comidas ricas en grasa. Es mejor si se toma sin comida. Si ocasiona molestias estomacales intente con una pequeña cantidad de comida.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a la rampicina o algún componente. Ictericia, porfiria aguda.
<b>Interacciones</b>	La Rifampicina induce enzimas hepáticas que aceleran el metabolismo de varios fármacos, incluyendo estrógenos, corticosteroides, fenitoína, sulfonilureas y anticoagulantes.
<b>Precauciones</b>	No utilizar como monoterapia. Diabetes mellitus. Dosis mayores a 600 mg una o dos veces a la semana incrementa el riesgo de efectos adversos severos, incluyendo respiración dificultosa, shock, anafilaxia, insuficiencia renal. Alteraciones de la función hepática. Pacientes alcohólicos se requiere monitoreo de función hepática y biometría hemática al inicio y durante el tratamiento. La eficacia de los anticonceptivos hormonales se reduce.

<b>Efectos adversos</b>	Fallo renal agudo, insuficiencia renal, alteraciones de la función hepática, anorexia, colitis asociada a antibióticos, secreciones corporales de color naranja-rojo, colapso y shock, diarrea, coagulación intravascular diseminada, somnolencia, eosinofilia, dermatitis exfoliativa, enrojecimiento, síntomas gastrointestinales, anemia hemolítica, dolor de cabeza, síntomas de tipo gripal (con escalofríos, fiebre, mareos, dolor en los huesos), ictericia, leucopenia, trastornos menstruales, debilidad muscular, miopatía, náusea, edema penfigoide, psicosis, erupciones, síntomas respiratorios, saliva de color naranja-rojo, dificultad para respirar, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura trombocitopénica, necrolisis epidérmica tóxica, orina de color naranja-rojo, urticaria, vómito, suspender permanentemente si se producen efectos secundarios graves.
<b>Penetración LCR</b>	La penetración de la Rifampicina es variada y generalmente alcanza solamente entre el 10% y 20% de la concentración sérica en el LCR (puede actuar mejor con las meninges inflamadas), pero aun así sigue siendo una importante contribución al esquema de tratamiento.
<b>Circunstancias especiales</b>	<p><b>Uso durante el embarazo:</b> Dosis muy altas resulta teratogénica (en estudios con animales) en el primer trimestre. El riesgo de sangrado neonatal puede aumentar en el tercer trimestre.</p> <p><b>Lactancia:</b> Cantidad demasiado pequeña para ser dañina.</p> <p><b>Uso durante enfermedad renal:</b> Puede usarse sin necesidad de ajustar la dosificación.</p> <p><b>Uso durante enfermedad hepática:</b> Úsela con precaución, puede asociarse con hepatotoxicidad.</p>
<b>Monitoreo</b>	Monitoree la función hepática si lo considera apropiado (si se administra con otros medicamentos hepatotóxicos o si existen síntomas de hepatotoxicidad). Monitoree la concentración de los medicamentos con interacción.
<b>Instrucciones al paciente</b>	Es normal que su orina, lágrimas y otras secreciones se tornen color naranja cuando está tomando este medicamento. Los lentes de contacto blandos pueden decolorarse mientras tome este medicamento. Asegúrese de informarle a su médico sobre todos los medicamentos que usted esté tomando debido a que muchos de ellos pueden interferir con éste. Evite el uso de anticonceptivos hormonales debido a que la Rifampicina puede disminuir su efectividad.

Tomado de: Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary (Sep. 2015 – Mar. 2016). BNF.org.  
Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Guía de Información de Medicamentos Antituberculosos. 2009. (214,215)





ISBN: 978-9942-8604-4-6



9 789942 860446

