

Ministerio de Salud



Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis

**COMISIÓN HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA
Y ENFERMEDADES PREVALENTES**

FACULTAD DE MEDICINA - UDELAR

**CÁTEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
CÁTEDRA DE NEUMOLOGÍA**



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

- URUGUAY 2016 -



GUÍA NACIONAL PARA EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS

- COMISIÓN HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES
- MINISTERIO DE SALUD
- Udelar – FACULTAD DE MEDICINA:
 - CÁTEDRA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
 - CÁTEDRA DE NEUMOLOGÍA
 - CÁTEDRA DE PEDIATRÍA “A”

TERCERA EDICIÓN - NOVIEMBRE 2016 – URUGUAY

COMISIÓN HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES (CHLA-EP)

AUTORIDADES

PRESIDENTE NATO

Ministro de Salud
Dr. Jorge Basso

Representantes del Ministerio de Salud

Presidenta

Prof. Dra. Alicia Montano

Vicepresidenta

Prof. Dra. Catalina Pirez

Vocal

Dr. Richard Millán

Representante de la División de Epidemiología del Ministerio de Salud

Dr. Miguel Alegretti

Representante del Ministerio de Desarrollo Social

Lic. Federico Guerrero

Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República

Dr. Fernando Tomasina

Delegada

Prof. Dra. Gabriela Algorta

Cátedra de Neumo-Tisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República

Prof. Dr. Pablo Curbelo

Cátedra de Infectología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República

Prof. Dr. Julio Medina

Representante de los Trabajadores

Sr. Rodrigo Greno

COORDINADORES TÉCNICOS

Dra. Mariela Contrera

Neumóloga. Jefa del Dpto. de Tuberculosis – CHLA-EP

Dr. Julio Medina

Profesor Director Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. UDELAR

Dr. Pablo Curbelo

Profesor Director Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina. UDELAR

Dra. Catalina Pirez

Profesora Directora de Clínica Pediátrica “A”. Facultad de Medicina. UDELAR

EQUIPO TÉCNICO DE ELABORACIÓN

Dra. Mariela Contrera

Neumóloga. Jefa del Dpto. de Tuberculosis – CHLA-EP

Dra. Susana Cabrera

Profesora Agregada Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina. UDELAR

Dra. Cecilia Coitinho

Médica Laboratorista. Jefa del Dpto. de Laboratorio Bacteriológico – CHLA-EP

Dra. Paula Lasserra

Neumóloga. Médico Supervisor – CHLA-EP

Mónica Hernández

Química Farmacéutica del Dpto. de Laboratorio Calmette – CHLA-EP

Raquel Morán

Jefa del Dpto. de Tuberculosis – CHLA-EP

EQUIPO ADMINISTRATIVO

Laura Da Rosa

Subjefa del Dpto. de Tuberculosis – CHLA-EP

Elizabeth Inmediato

Administrativa – Dpto. de Tuberculosis – CHLA-EP

Ginna Corujo

Administrativa- Dpto. de Tuberculosis- CHLA-EP-

ESTADÍSTICAS

Dpto. de Tuberculosis

CHLA-EP

Dr. Jorge Rodríguez de Marco

Neumólogo. Ex – Coordinador General de CHLA-EP

Dr. Sergio Arias

***Profesor Adjunto Cátedra de Epidemiología y Salud Pública – FBCB – UNL.
INER “Emilio Coni” – ANLIS “Carlos Malbran”. Santa Fé, Argentina.***

Lic. Ainelen Radosevich

Departamento Programas de Salud

INER “Emilio Coni” – ANLIS “Carlos Malbran”. Santa Fé, Argentina.

Dora Viña

Programadora del Dpto. Informático – CHLA-EP

AGRADECIMIENTOS

Prof. Dra. Graciela Ubach

Directora Ejecutiva – CHLA-EP

Dr. Jorge Rodríguez de Marco

Neumólogo. Ex – Coordinador General de CHLA-EP

Dpto. de Tuberculosis – CHLA-EP

Dr. Fernando Arrieta

Dpto. de Inmunizaciones

ABREVIATURAS

ADA	Adenosina Deaminasa
ASSE	Administración de los Servicios de Salud del Estado
BCG	Bacilo de Calmette – Guérin
CC	Control de Contactos
CHLA-EP	Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes
CI	Caso Índice
CP	Centro Periférico de CHLA-EP
DFC	Dosis Fijas Combinadas
E	Etambutol
Fq	Fluoroquinolonas
H	Isoniacida
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
INAU	Instituto del Niño y Adolescente del Uruguay
ITBL	Infección Tuberculosa Latente
Lfx	Levofloxacina
MIDES	Ministerio de Desarrollo Social
Mx	Moxifloxacina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de Salud
PCT	Prueba Cutánea a la Tuberculina
PNT	Programa Nacional de Tuberculosis
PPL	Personas Privadas de Libertad
QPP	Quimioprofilaxis primaria
QPS	Quimioprofilaxis secundaria
R	Rifampicina
RAFA	Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos
Rx T x	Radiografía de tórax
S	Estreptomina
SNS	Sistema Nacional Integrado de Salud
SR	Sintomático Respiratorio
TARV	Tratamiento Antirretroviral
TB	Tuberculosis
TB-XDR	TB Extensamente Resistente
TB-DR	TB Drogoresistente
TB-MDR	TB Multidrogoresistente
TB-RR	TB Resistente a la Rifampicina
TITBL	Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
TSD	Test Sensibilidad a Drogas
UDELAR	Universidad de la República
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Z	Pirazinamida

ÍNDICE

Capítulo 1

Situación epidemiológica de la Tuberculosis en Uruguay 17

Capítulo 2

Definiciones operativas en Tuberculosis 23

Capítulo 3

Diagnóstico de Tuberculosis 31

Capítulo 4

Tratamiento de la Tuberculosis..... 41

Capítulo 5

Reacciones adversas a fármacos antituberculosos 53

Capítulo 6

Control de contactos 63

Capítulo 7

Tuberculosis y VIH/SIDA: Pautas de atención para 1er nivel de atención..... 73

Capítulo 8: Anexos

8.1 Drogas antituberculosas..... 79

8.2 Pautas para el manejo de las muestras de Laboratorio 88

8.3 Servicios CHLA-EP 95

PRÓLOGOS

Hablar sobre la Tuberculosis en el siglo XXI como enfermedad reemergente en el mundo y también en nuestro país, da cuenta de la dificultad aún existente de poder resolver eficientemente un abordaje integral ampliamente conocido. Ligada históricamente a la pobreza, hacinamiento y marginación social, ha tenido como una particular característica, que la sociedad como tal no la identifica como un problema de salud pública que requiere el involucramiento del colectivo social. Sigue estando fuera de las agendas de los grandes debates sanitarios, a diferencia de lo que ocurre en la consideración de otras enfermedades infecciosas que también se focalizan en las poblaciones más vulnerables. Seguramente, entre otras razones, este fenómeno socio cultural incide en la realidad sanitaria, en lograr respuestas sostenibles y más eficaces del sector salud.

La Comisión Honoraria para la lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes es una institución con vastísima experiencia en nuestro País que goza de prestigio y reconocimiento en la sociedad en centralizar el abordaje de la Tuberculosis en nuestro País.

Viene procesando, al igual que todo el sector salud en el marco de la Reforma Sanitaria en curso, una serie de debates a efectos de poder responder a los nuevos desafíos.

Desde el MSP venimos acompañando la lógica de involucrar a todos los prestadores de salud en el cambio del modelo de atención, que privilegia el potenciar en el territorio a los equipos de salud que son el primer contacto del sistema sanitario con la carga de morbilidad. El seguimiento a lo largo del tiempo de los pacientes y su entorno, es particularmente importante en aquellas enfermedades como la tuberculosis en la cual el involucrar a los contactos del paciente en el tratamiento, hace a los resultados de la prevalencia de la enfermedad.

Sin lugar a dudas los especialistas cumplen un rol fundamental, definen los planes terapéuticos, actualizan las guías y protocolos, hacen capacitación permanente, pero solos, sin la integración e involucramiento de los equipos de salud, resulta muy dificultoso en estos tiempos que vivimos, impactar en los resultados sanitarios que necesitamos. Estos comentarios podrían generalizarse para el conjunto de los principales problemas sanitarios. Pero especialmente, para el caso de la Tuberculosis, el lograrlo es parte de nuestros principales desafíos.

Para finalizar queremos agradecer y felicitar el esfuerzo de todos quienes han participado en este trabajo, que redundará sin lugar a dudas en mejorar las políticas de Salud Pública en nuestro País.

Dr. Jorge Basso Garrido
Ministro de Salud
Montevideo, Uruguay.

Uruguay es país que demostró liderazgo en la prevención, control y tratamiento de la tuberculosis desde el siglo XX a la fecha. Por ello, es parte del grupo de países latinoamericanos con las más bajas prevalencia de esta infección. La presente Guía tiene el propósito de continuar con un enfoque sostenible y abordar los siguientes desafíos:

- expansión del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en todo el primer nivel de atención de la salud;
- atención adecuada, eficaz, eficiente, oportuna y accesible a los grupos de población en riesgo, que hoy generan la mayor parte de la casuística;
- mantener y elevar la calidad de los procesos y sus sistemas de información;
- mantener informado, educado y comunicado al personal del salud en el tema tuberculosis, cuando las cifras de prevalencia e incidencia son mínimas;
- orientar en la aplicar criterios específicos para los casos de resistencia, grupos; Comisión Honoraria para la Lucha; CHLA-EP; actualización.
- y asegurar los progresos estructurales y funcionales en la perspectiva de eliminación, evitando cualquier riesgo potencial de retroceso.

En el marco de estos desafíos, y respondiendo a la valiosa tradición de trabajo de la Comisión Honoraria para la Lucha contra la Tuberculosis y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP) y su Programa Nacional de Tuberculosis, se presenta esta Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis, como una fuente de información, actualización y renovación de los nuevos objetivos ya asumidos y por asumir sobre esta grave enfermedad.

La Representación de OPS/OMS en Uruguay, expresa su beneplácito con esta edición, y felicita a CHLA-EP y a su personal por todo lo realizado y lo mucho que aún queda por hacer, y que sin duda está siendo y será abordado con la eficacia que la historia y el presente de la “Comisión” acreditan.

Giovanni Escalante Guzmán
Representante
OPS/OMS Uruguay

Estas nuevas Guías 2016 han sido elaboradas por la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP) que, afortunadamente, está conformada a partir de 2014, por integrantes que representan a la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y a los Ministerios y organismos del Estado que han entendido que es necesario actualizar, difundir y compartir los conocimientos acerca de la tuberculosis, para llegar a la meta de controlar esta enfermedad.

Esta guía expone como capítulo inicial, que justifica la posterior lectura y comprensión, la **Epidemiología de la infección tuberculosa en Uruguay**, actualizada al 2015. Poseer esos datos recogidos con esfuerzo y responsabilidad por los funcionarios del Departamento de Tuberculosis, aunque con “viejos” instrumentos, fueron sin duda el germen que nos empujó a revisar lo hecho, comprobar los aciertos y programar las mejoras.

La tuberculosis nos sigue ganando, no hemos alcanzado las Metas del Objetivo del Milenio en cuanto a las cifras de prevalencia, éxito en el tratamiento ni disminución de la brecha entre la población afectada. Porque la tuberculosis se mantiene por razones del microorganismo, y de las características poblacionales de nuestro país, pero también en gran medida porque se necesita de la actividad conjunta de los órganos rectores y de la comunidad sanitaria y médica toda.

La actual organización del Sistema de Salud es una oportunidad para que todos los niveles de atención y en forma prioritaria, el primer nivel se involucren en la búsqueda de los posibles enfermos y emprenda su tratamiento oportuno. A ello está enfocado el capítulo sobre **Diagnóstico clínico y de laboratorio de la infección pulmonar, pleural y extrapulmonar** que brinda algoritmos concretos, basados en evidencias sobre el diagnóstico y tratamiento precoz.

El advenimiento de nuevas y sobre todo más rápidas y sencillas pruebas de diagnóstico están disponibles en nuestro país, todas, en el Laboratorio de Referencia de la CHLA-EP y algunas, más sencillas de realizar, se están utilizando en centros de atención de tercer nivel. Es nuestra aspiración que su acceso se generalice posibilitando un diagnóstico más precoz, descentralizado y útil para agilizar el proceso de atención. Ellos están descritos, con sus fundamentos, indicaciones y rendimiento, en este capítulo.

Los pacientes con tuberculosis bacilífera no tratados, son fuente de contagio, ya sea para niños u otros adultos, muchos de los cuales posteriormente enferman. Detectar tempranamente esos contactos constituye un renovado desafío. Nuestras cifras en este ítem no son las mejores, debemos mejorar nuestras habilidades de comunicación y aumentar las visitas domiciliarias para detectar posibles contactos no siempre reconocidos como tales (familias extendidas, familias y personas que

aún no viviendo bajo un mismo techo comparten predios comunes, contactos con personas de riesgo para padecer tuberculosis). Es por ello que el capítulo sobre **Control de contactos** creemos de gran interés que figure en esta guía.

El tratamiento de la tuberculosis ha sufrido algunos cambios desde la última versión de las *“Normas Nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Tuberculosis en la República Oriental del Uruguay”* editadas en 2006, principalmente en lo concerniente a los siguientes aspectos: duración del tratamiento, inclusión de medicación combinada, nuevos desafíos para lograr la adherencia manteniendo la estrategia DOT (tratamiento directamente observado) así como la importancia de control periódico del tratamiento. Lograr estos objetivos implica aplicar muchos de los conocimientos, actitudes y habilidades que se expresan en este capítulo.

Los frecuentes efectos adversos de la medicación utilizada están claramente descriptos en el capítulo **“Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos”**, que esperamos constituirán una guía útil para el seguimiento de estos pacientes por parte de médicos y personal de enfermería en el primer nivel de atención.

La Tuberculosis en niños ha sido un tema de preocupación en los últimos años debido al aumento de los casos y formas severas, por lo cual se describe de forma abreviada el tratamiento en esta franja etaria; se está elaborando un capítulo específico que aborda este tema.

La inmunodepresión por todas las causas es un factor de riesgo para contraer, enfermar y morir por infección tuberculosa. Entre ellas la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) constituye sin duda una grave carga en la evolución de la infección tuberculosa. El contenido del capítulo **“Tuberculosis e y VIH/ SIDA”** está orientado al primer nivel de atención y refiere a la importancia de la sospecha diagnóstica, utilidad de los diferentes métodos diagnósticos y los tratamientos actuales.

Finalmente se incluyen en el anexo aspectos referidos a: las principales **Drogas antituberculosas** disponibles en nuestro país; una **Guía de Laboratorio** en donde se detallan los métodos más adecuados para la recolección, envío y métodos de procesamiento de las muestras; y por último información referente a los Centros Periféricos de la CHLA-EP en todo el país.

Esta **Guía 2016** es la primera publicación que ha decidido realizar la actual CHLA-EP y será seguida de otros documentos y capítulos que abordarán situaciones especiales de esta infección.

Agradezco profundamente a los coordinadores de los diferentes capítulos, a todos los autores y a las Instituciones que trabajan con la CHLA -EP para brindar una atención de calidad que logre abatir esta enfermedad.

En particular agradezco a los representantes de la OPS en Uruguay, Dr. Eduardo Levcovitz, Dr. Giovanni Escalante y Dr. Roberto Salvatella, Consultor de la Representación en Uruguay.

Prof. Dra. Alicia Montano
Presidente de la CHLA-EP
Montevideo, Uruguay.

Capítulo 1

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS EN URUGUAY

Dra. Mariela Contrera.

Jefa del Programa de Tuberculosis

CHLA-EP

Situación General

En 2015, según reporte de la OMS, 10, 4 millones de personas enfermaron de Tuberculosis (TB) y 1,8 millones murieron por esta enfermedad; más del 95% de las muertes ocurrieron en países de ingresos medianos y bajos.

Se considera que 1/3 de la población mundial está infectada por M. Tuberculosis y que enfermarán en el transcurso de la vida entre 5 a 10% de estas personas.

La TB es una de las principales causas de mortalidad en personas con VIH; en 2015, 35% de las muertes se debieron a esta causa.

A pesar de estas cifras la incidencia de TB y la mortalidad han ido en descenso desde el año 2000, pero a un ritmo insuficiente que peligrará alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible para 2030. Al respecto, la OMS se ha puesto como objetivos reducir en 95% y 90% la incidencia y mortalidad respectivamente de TB en el mundo como parte estos objetivos en el área de la salud.

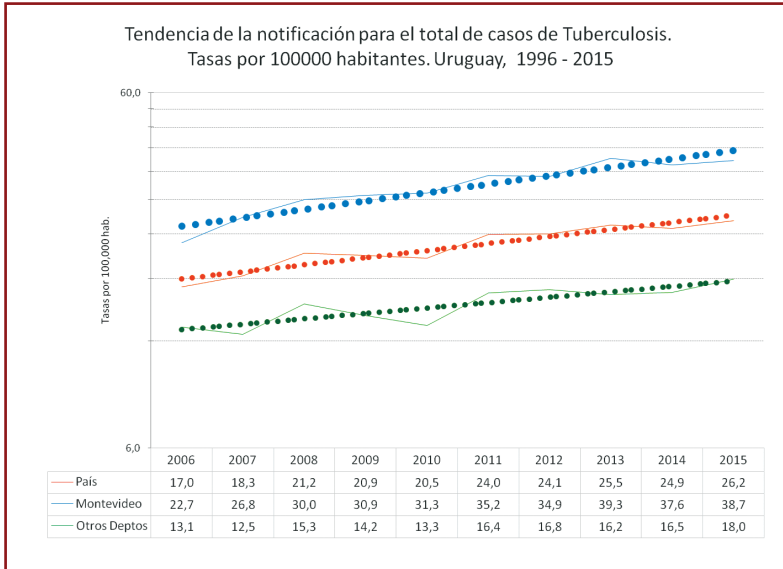
Situación de la TB en Uruguay en el último decenio

Nuestro país, a través del Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) alcanzó un abatimiento notorio de la TB en nuestro país desde la década del 80 hasta fines de la década de los 90, lo que planteó la posibilidad de ingresar a una situación cercana a la eliminación de la enfermedad como problema sanitario.

A partir del 2000 se comienza a observar una disminución en la incidencia con una estabilización de las cifras y un posterior ascenso progresivo del número de casos notificados (2004-2015), constituyéndose así una reversión en la situación epidemiológica de la TB en nuestro país.

La incidencia de la TB en nuestro país registra un aumento progresivo en los últimos 10 años, alcanzando en 2015 una cifra de 909 casos (casos nuevos y recaídas) correspondientes a una tasa de incidencia de 26,2/100000 habitantes.

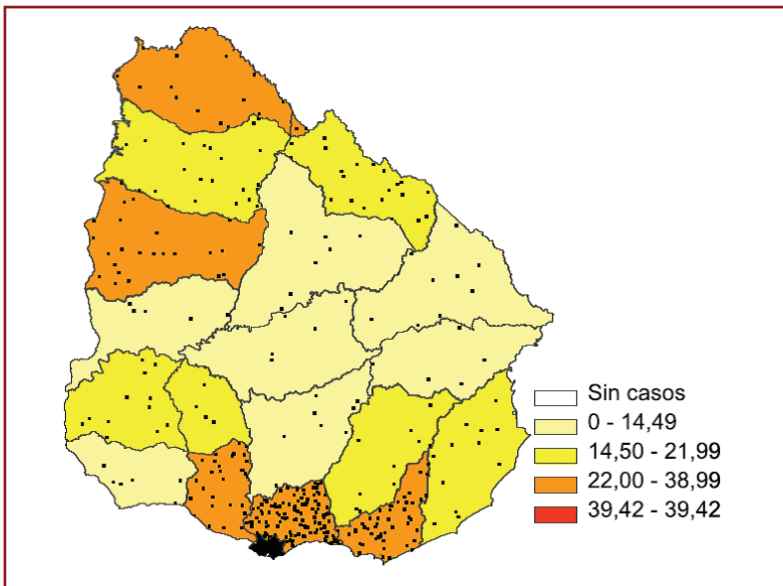
Figura 1



Fuente: Registro Nacional de Tuberculosis. Departamento de Tuberculosis. Comisión Honoraria de Lucha contra la TBC y Enfermedades Prevalentes. Uruguay.

La distribución geográfica de los casos demuestra una concentración en Montevideo (Tasa: 40/100000) y una incidencia en ascenso en los departamentos de Canelones y Maldonado (Figura 2).

Figura 2



Fuente: Registro Nacional de Tuberculosis. Departamento de Tuberculosis. Comisión Honoraria de Lucha contra la TBC y Enfermedades Prevalentes. Uruguay.

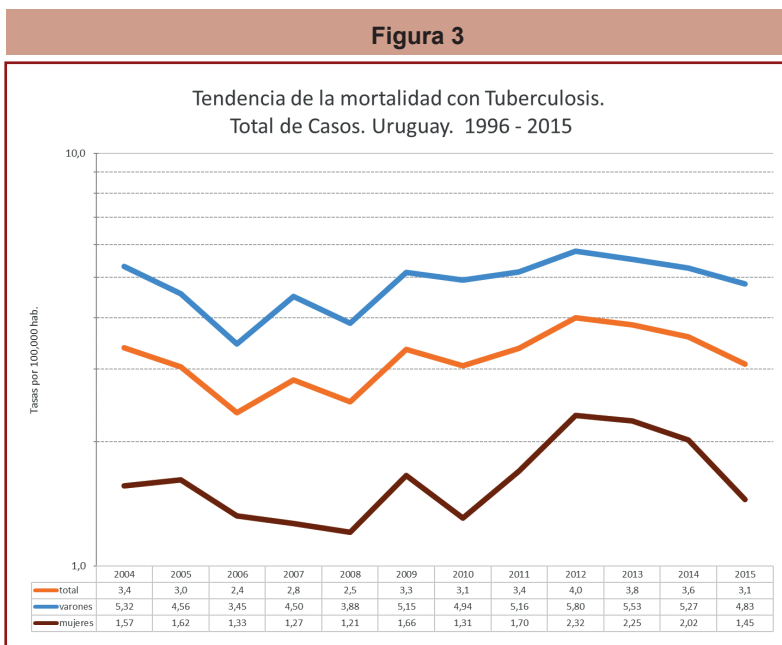
En Montevideo, en las zonas en que se observan mayor número de casos son los Municipios A, D y F.

En relación a la distribución etaria el 65% de los casos se registran entre 20 y 60 años, y en esta franja, particularmente en jóvenes, lo cual traduce una alta tasa de trasmisión de la infección en la población.

La TB en niños en los últimos años ha sido un tema preocupante debido al aumento de casos registrados y al diagnóstico de formas avanzadas pulmonares y extra-pulmonares.

La tasa de mortalidad muestra una tendencia al aumento entre 2004-2015, aunque en este año se observa un descenso de 5,7% respecto a 2014. La letalidad también muestra un ascenso, llegando en el año 2015 a 11%.

Las principales causas son: las formas avanzadas pulmonares en el momento del diagnóstico y la co-infección VIH/TB.



Fuente: Registro Nacional de Tuberculosis. Departamento de Tuberculosis. Comisión Honoraria de Lucha contra la TBC y Enfermedades Prevalentes. Uruguay.

El análisis de los grupos de riesgo revela que la TB se presenta con mayor frecuencia en personas que viven en situación socio-económica y cultural deficitaria, en las personas con VIH, inmunodepresión de otras causas, en las personas privadas de libertad (PPL) y en los contactos de enfermos tuberculosos.

La co-infección TB/VIH constituye en promedio 14,6% en el período 2006-2015, con una letalidad en ascenso, siendo 33% para 2015.

El porcentaje de indicación de TARV ha aumentado de 2006 a la fecha: 25% en 2006 a 56% en 2015; en forma similar ha aumentado la profilaxis con cotrimoxazol.

En los últimos años se han mantenido sin variaciones significativas estos resultados de tratamiento, destacando la imposibilidad de llegar a la meta de la OMS de lograr el éxito de tratamiento en 85% de los casos diagnosticados.

Factores que inciden en la situación de la TB en nuestro país.

Existen múltiples factores que pueden explicar el cambio progresivo en la situación epidemiológica de nuestro país, a modo de resumen destacamos:

- pérdida de percepción por parte de la población general y del personal de salud en particular de la TB como problema de salud, producto de un período prolongado de abatimiento de esta enfermedad.
- personas que viven en contextos críticos de exclusión social y cultural, que supera las situaciones deficitarias sociales-económicas. En estos grupos se reconocen verdaderas barreras para el acceso a un diagnóstico precoz de la TB y el tratamiento.
- diagnóstico tardío de la TB lo que conlleva la presentación de formas avanzadas que además de asociarse a elevada letalidad, favorecen la transmisión de la infección en la población.
- disminución progresiva de la actividad de búsqueda de contactos por parte del PNT, vinculado a la escasa coordinación con los servicios de salud para potenciar estas acciones.
- escaso involucramiento de sistema de salud, en particular del 1° nivel de atención en el control de la TB. El concepto mantenido por varios años acerca de que el control de la enfermedad correspondía exclusivamente a la CHLA-EP ha dificultado pasar a un nuevo concepto que implique la atención integral y prevención de la enfermedad que involucre a todos los efectores de la salud.

Desafíos

- Fortalecer la integración del PNT con los servicios de salud, logrando extender las acciones básicas del programa a los diferentes niveles de atención con prioridad del 1° nivel de atención con la supervisión correspondiente del PNT. Se destaca la búsqueda de Sintomáticos Respiratorios en los grupos de riesgo para lograr el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

- Mejorar la coordinación con programas e instituciones como el Programa VIH/SIDA, servicios de salud de las instituciones carcelarias e instituciones que asisten a personas en situación de vulnerabilidad social (MIDES, INAU, ASSE, etc)
- Continuar la capacitación en TB para el personal de salud en general y en particular para los integrantes de la institución en busca de mejorar y adecuar el rol de supervisión del PNT en las actividades de búsqueda de casos, diagnóstico y tratamiento de calidad al paciente con TB.
- Profundizar la coordinación con Cátedras (UDELAR), sociedades científicas y organismos internacionales (OPS, OMS, etc) en busca de transmitir la importancia de la TB como problema de salud en nuestro país y lograr mejorar su abordaje en conocimientos y aspectos programáticos.

Capítulo 2

DEFINICIONES OPERATIVAS EN TUBERCULOSIS

Dra. Mariela Contrera.

Jefa del Programa de Tuberculosis

CHLA-EP.

Raquel Morán

Jefa Administrativa del Departamento de Tuberculosis

CHLA-EP

La recopilación de datos de tuberculosis (TB) forma parte del sistema de información de salud general, que tiene como objetivos:

- garantizar una atención de calidad al paciente a través del registro adecuado de los datos y elaboración de información que pueda ser transferida a los servicios de salud que prestan atención al paciente;
- permitir a los responsables del Programa Nacional de TB (PNT) evaluar el rendimiento del programa en una forma estandarizada y comparable a nivel internacional;
- proveer las bases para el desarrollo programático y de políticas de salud.

El PNT de nuestro país a través del Departamento de Tuberculosis tiene como una de sus funciones el manejo de datos de los enfermos con TB de todo el país cumpliendo con los objetivos antes señalados.

Para que los datos sean comparables dentro y entre los PNT, deben ser utilizadas definiciones estándar de los conceptos clave captados por el sistema de información del PNT.

De acuerdo a las recomendaciones de la OMS 2013 se han revisado y actualizado las definiciones de casos de TB sensible y TB resistente a medicamentos y las categorías utilizadas para asignar los resultados de tratamiento.

DEFINICIONES DE CASO DE TUBERCULOSIS

Caso de TB bacteriológicamente confirmado, es quien tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (por ejemplo GenXpert MTB/RIF). Todos estos casos deben ser notificados, independientemente si inició tratamiento o no.

Caso de TB clínicamente diagnosticado es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico, quien ha decidido indicar tratamiento antituberculoso. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de anomalías en radiología o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.

Si estos casos clínicamente diagnosticados posteriormente resultan ser bacteriológicamente positivos (antes o después de comenzar el tratamiento) deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmados.

Los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de TB también se clasifican por:

- localización anatómica de la enfermedad;
- historia de tratamiento previo;
- resistencia a los medicamentos;
- condición de VIH.

1. Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad

Tuberculosis pulmonar (TBP) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB, que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones pulmonares.

Las linfadenopatías tuberculosas intratorácicas (mediastínicas y/o hiliares) o derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los pulmones, constituye un caso de TB extrapulmonar. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de TBP.

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges.

2. Clasificación basada en la historia de tratamiento de TB previo.

Pacientes nuevos son aquellos que nunca han sido tratados por TB o que han recibido medicamentos anti TB por menos de un mes.

Pacientes previamente tratados son aquellos que han recibido 1 mes o más de los medicamentos anti-TB en el pasado. Se clasifican además por los resultados de su más reciente ciclo de tratamiento.

Pacientes con recaída, han sido previamente tratados por TB, fueron declarados *curados* o *tratamiento completo*.

Pacientes con tratamiento después de fracaso, son aquellos previamente tratados por TB y su *tratamiento fracasó* al final de su más reciente curso de tratamiento.

Pacientes con tratamiento después de pérdida al seguimiento, son aquellos que fueron tratados previamente por TB y declarados *pérdida al seguimiento* al final de su tratamiento más reciente (conocidos previamente como pacientes *tratados después de abandono*).

Otros pacientes previamente tratados, son aquellos que han sido previamente tratados por TB, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.

Pacientes con historia desconocida de tratamientos previos por TB no corresponden a ninguna de las categorías mencionadas anteriormente.

Los casos nuevos y las recaídas de TB son casos incidentes de TB.

3. Clasificación basada en el estado de VIH

Paciente con TB y VIH se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tienen un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de TB u otra evidencia documentada de inscripción a la atención de VIH, tales como la inscripción en el registro de pre-TARV o en el registro de TARV una vez que el TARV se ha iniciado.

Paciente con TB y 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 la TB. Cualquier paciente con TB y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene VIH debe ser reclasificado.

Paciente 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 y no hay otra evidencia documentada de inscripción a la atención del VIH. Si posteriormente se determina el estado de VIH del paciente, este debe ser reclasificado.

4. Clasificación basada en la resistencia a medicamentos

Los casos se clasifican en categorías en función de las pruebas o test de sensibilidad a los medicamentos (TSD) de los aislados clínicos confirmados como *M. tuberculosis*:

Monorresistencia: resistencia a solo un medicamento o droga anti-TB de primera línea (DPL).

Polirresistencia: resistencia a más de una DPL anti-TB (que no sea Isoniacida y Rifampicina a la vez).

Multidrogorresistencia: resistencia al menos a la Isoniacida y la Rifampicina.

Extensamente resistente: resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), en casos con multidrogorresistencia.

Resistencia a la Rifampicina: detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye cualquier resistencia a la Rifampicina, ya sea monorresistencia, multidrogorresistencia, polirresistencia o extensamente resistente.

Estas categorías no son todas mutuamente excluyentes. Al enumerar la TB resistente a la Rifampicina (TB-RR), por ejemplo, también se incluyen la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y la tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR).

DEFINICIONES DE RESULTADO DEL TRATAMIENTO

Las nuevas definiciones de los resultados del tratamiento hacen una clara distinción entre dos tipos de pacientes:

-pacientes tratados por TB sensible a los medicamentos (se refiere a pacientes tratados por TB no resistente a Rifampicina)

- pacientes tratados por TB resistente a medicamentos (definida como quimioterapia combinada para la TB resistente a los medicamentos que incluye otros fármacos que los del Grupo 1).

Los dos grupos son mutuamente excluyentes.

Resultados del tratamiento de pacientes con TB sensible (excluye pacientes tratados por TB-RR o TB-MDR) ¹

Resultado	Definición
Curado	Paciente con TB pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior.
Tratamiento completo	Paciente con TB que completo el tratamiento sin evidencia de fracaso, PERO sin constancia que muestre que 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 porque los resultados no estén disponibles.
Fracaso al tratamiento	Paciente con TB cuyo cultivo de esputo es positivo en el mes 4 o posterior durante el tratamiento.
Fallecido	Paciente con TB que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento.
Pérdida en el seguimiento	Paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 1 mes o más.
No evaluado	Paciente con TB que se desconoce resultado de tratamiento; por ejemplo casos «transferidos» a otra unidad de tratamiento (ej: emigrados)
Tratamiento Exitoso	La suma de <i>curados</i> y <i>tratamientos completos</i> .

¹ las categorías recomendadas por la OMS han sido adaptadas a normativas previas del PNT Uruguay revisadas para la actual guía.

Resultados de pacientes con TB-RR/MDR/XDR tratados con tratamiento de segunda línea

Resultado	Definición
Curado	Tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso Y tres o más cultivos negativos consecutivos con intervalo de por lo menos 30 días entre ellos, después de la fase intensiva
Tratamiento completo	Tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso, PERO sin constancia de tres o más cultivos negativos consecutivos con al menos 30 días de intervalo después de la fase intensiva
Fracaso al tratamiento	Tratamiento suspendido o necesidad de cambio permanente de esquema o por lo menos de dos fármacos anti-TB debido a: - falta de conversión al final de la fase intensiva a, o - reversión bacteriológica en la fase de continuación después de conversión a negativo, o - evidencia de resistencia adicional adquirida a las fluoroquinolonas o medicamentos inyectables de segunda línea; o, - reacciones adversas a medicamentos.
Fallecido	Un paciente que muere por cualquier razón durante el curso del tratamiento
Pérdida en el seguimiento	Un paciente cuyo tratamiento fue interrumpido durante 1 mes o más.
No evaluado	Un paciente al que no se le ha asignado ningún resultado del tratamiento. (Esto incluye los casos “transferidos a” otra unidad de tratamiento y cuyos resultados del tratamiento se desconocen).
Tratamiento Exitoso	La suma de curados y tratamientos completos.

a- Para el *fracaso al tratamiento*, la falta de conversión al final de la fase intensiva implica que el paciente no convierte dentro de la duración máxima de la fase intensiva aplicada por el programa. Si no se define ninguna duración máxima, se propone 8 meses como punto de corte. Para los esquemas sin una clara distinción entre la fase intensiva y de continuación, se sugirió como punto de corte 8 meses después del inicio del tratamiento para determinar cuándo se inicia la aplicación de los criterios de curación, tratamiento completado y fracaso al tratamiento.

b- Los términos “conversión” y “reversión” del cultivo tal como se utiliza aquí se definen como sigue:

Conversión (a negativo): la conversión negativa del cultivo se considera cuando dos cultivos consecutivos, tomados al menos con intervalo de 30 días, se encuentran negativos. En tal caso, la fecha de recolección de la muestra del primer cultivo negativo se usa como la fecha de conversión.

Reversión (a positivo): se considera que el cultivo revierte a positivo cuando, después de una conversión inicial, se encuentran dos cultivos consecutivos positivos, tomados al menos con intervalo de 30 días. Para el propósito de definir el fracaso al tratamiento, la reversión se considera sólo cuando se produce en la fase de continuación.

DEFINICIONES OPERATIVAS PARA LA BÚSQUEDA DE CASOS de TB.

Sintomático respiratorio (SR) - persona que presenta tos y expectoración por un período igual o mayor a 15 días. Se debe realizar baciloscopías y eventualmente Rx de Tórax para confirmar o descartar TB (esta definición aplica para personas igual o mayores a 15 años).

En grupos de riesgo como: VIH, PPL, personas institucionalizadas, consumidores de drogas ilícitas, etc se sugiere tomar la presencia de síntomas en forma independiente del tiempo de evolución de los mismos.

Búsqueda pasiva de casos: es la realización de baciloscopías (2) en personas SR que acuden espontáneamente a un servicio de salud.

Búsqueda activa de casos: Se define como la búsqueda por el personal de salud de SR; el rendimiento mayor se obtiene en grupos de riesgo, hacia los cuales se debe dirigir esta actividad.

Los grupos de riesgo son: personas con VIH, PPL, residentes permanentes en instituciones cerradas, personas en situación de calle, consumidores de drogas ilícitas, etc

Bibliografía

- Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis - revisión 2013. OMS, 2013.

- Guidelines for treatment of tuberculosis, 4th ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (OMS/HTM/TB/2009.420; disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).

- Revised TB recording and reporting forms and registers, version 2006. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006 (OMS/HTM/TB/2006.373; disponible en http://www.who.int/tb/dots/r_and_r_forms/).

- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (OMS/HTM/TB/2008.402; disponible en [http://whqlibdoc.who.int/publicaciones/2008/9789241547581_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf)).

- Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Policy statement. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2011 (OMS/HTM/TB/2011.4; disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf).

- Normas Nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. CHLA-EP, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, 2006.

Capítulo 3

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

Dra. Mariela Contrera.

*Jefa del Programa de Tuberculosis
CHLA-EP.*

1.1 TUBERCULOSIS PULMONAR y TORÁCICA

La Tuberculosis (TB) pulmonar tiene tres pilares diagnósticos: clínico, radiológico y bacteriológico.

La clínica de la **TB pulmonar post-primaria o del adulto** (por lo general por re-activación o re-infección endógena) no es específica y los síntomas más frecuentes son generales como fiebre, astenia, sudoración nocturna (síndrome toxi-bacilar) y respiratorios como tos y expectoración mucopurulenta o hemoptoica de varias semanas de evolución. Los hallazgos del examen físico pleuropulmonar son escasos y no tienen correlación con la extensión de las lesiones radiológicas. La aparición de disnea y hemoptisis pueden aparecer en la evolución y son las complicaciones más frecuentes de la TB.

La tos y expectoración por más de 15 días cataloga a una persona como sintomático respiratorio y el médico debe pensar en probable TB pulmonar y por lo tanto realizar los estudios correspondientes para su confirmación.

La **TB pulmonar primaria** (forma que puede ocurrir semanas o meses luego de la exposición al bacilo) se observa solamente en 5% de las personas infectadas y se expresa por síntomas escasos e inespecíficos (fiebre, astenia, etc). Es una forma de presentación frecuente en los niños y en personas con VIH.

Cuadro 1 - Factores de riesgo para Tuberculosis.

individuales	<ul style="list-style-type: none">- patologías que causan inmunodepresión: VIH, Diabetes Mellitus, Insuficiencia Renal Crónica, desnutrición, enfermedades autoinmunes (Artritis Reumatoidea), neoplasias (linfomas, leucemias, tumores de cabeza y cuello).- uso de fármacos inmunosupresores (corticoides, metrotexate, antiTNF- alfa, etc)- consumo de drogas: alcoholismo, drogas ilícitas.- edad: ancianos, niños menores de 5 años.
epidemiológicos	<ul style="list-style-type: none">- contactos de casos con TB bacilífera: contactos familiares, contactos no convivientes pero estrechos (escuela, trabajo, etc), contactos institucionales (cárceles, instituciones cerradas, etc).
sociales	<ul style="list-style-type: none">- situación socio-económico deficitaria, condiciones de hacinamiento, migrantes, etc

Es importante en la evaluación clínica determinar la existencia de factores de riesgo específicos.

La **radiología de tórax (Rx) en la TB post-primaria** característicamente muestra afectación de los lóbulos superiores: infiltrados, cavitaciones, consolidaciones, patrón micronodular bilateral (TB milliar); una radiología normal en un paciente adulto prácticamente descarta el diagnóstico de TB (excepto pacientes con inmunodeficiencias).

En la **TB primaria**, las lesiones radiológicas son menos evidentes, predominado en lóbulos inferiores y asociando con frecuencia adenomegalias.

La **Tomografía Axial Computarizada (TAC) de Tórax** es un estudio accesorio y que debe solicitarse en caso de sospechar complicaciones (derrames pleurales tabicados, neumotórax, etc) y en caso de alta sospecha clínica y Rx no concluyente. Por ejemplo, en los casos de TB miliar o en personas con inmunodepresión que pueden presentar Rx con alteraciones mínimas o aún normales (ej: en 10% de personas con VIH).

Los **estudios bacteriológicos** son los únicos estudios que permiten realizar con certeza el diagnóstico de TB y comprenden: baciloscopia, cultivos y técnicas moleculares.

Baciloscopia

Es el estudio microscópico utilizado para la búsqueda de M. Tuberculosis en muestras respiratorias o extra-respiratorias. El método clásico de tinción es el método de Ziehl-Neelsen, aunque existen otros métodos que utilizan la tinción con fluorocromos (auramina) que permiten visualizar los bacilos más fácilmente.

Este método permite el examen de múltiples muestras con una mayor rapidez por lo cual se recomienda realizar en laboratorios que procesan múltiples muestras por día. La utilización de microscopía con LED permite hacer este método aún más sencillo, aumentando la sensibilidad diagnóstica.

Se deben obtener para el diagnóstico un mínimo de 2 muestras de expectoración recolectadas en forma correcta (ver anexo 2). En situaciones especiales (personas SR en las que existe alta sospecha de TB, personas renuentes a traer muestras, etc) se sugiere hacer una baciloscopia por recolección inmediata (en el momento de la consulta en el centro de salud).

La baciloscopia sigue siendo la técnica más utilizada para el diagnóstico de TB, por su sencillez de realización, bajo costo y rapidez en la obtención de los resultados (horas). Su sensibilidad diagnóstica es 60%, aumentando en pacientes con lesiones múltiples, cavitadas y descendiendo en enfermos con lesiones mínimas, VIH y niños; la especificidad es cercana al 100%.

Tabla 1. Informe de baciloscopías.

Negativo	No BAAR/100 campos
Positivo	1 a 9 BAAR/100 campos (informar en número exacto)
+	10 a 99 BAAR/100 campos
++	1 a 10 BAAR/campo
+++	10 BAAR/campo

En caso de no poder obtenerse una muestra por expectoración espontánea se sugiere realizar Fibrobroncoscopía con lavado bronco-alveolar (FBC/LBA); es de utilidad obtener una baciloscopía inmediata a la realización de esta técnica por su alto rendimiento diagnóstico.

Cultivos

Los cultivos son los métodos de certeza para el diagnóstico de TB. Tienen como ventajas: 1) mayor sensibilidad que la baciloscopía, aumentando la confirmación diagnóstica en 15 a 20% 2) asegurar la curación de la TB al finalizar el tratamiento 3) identificar las Micobacterias en general y 4) permitir realizar test de sensibilidad a las drogas (TSD) antituberculosas.

Las desventajas principales son su mayor costo, el tiempo prolongado en obtener los resultados (aproximadamente de 2 a 8 semanas, dependiendo del método) y requerir de condiciones de laboratorio más exigentes que las baciloscopías.

Los cultivos pueden ser en: 1) medios sólidos: Lowestein-Jensen, Ogawa Kudoh, etc.

Tienen la ventaja de tener menos costo, ser más sencillos, pero la desventaja de obtener el resultado entre 4 a 8 semanas.

2) medios líquidos: son cultivos automatizados que permiten medir el desarrollo del bacilo de acuerdo a la disminución de O₂ y aumento de CO₂ resultantes de la reproducción del mismo. El más difundido y utilizado en nuestro país es el BACTEC MGIT 960.

Las ventajas que presentan son: 1) mayor sensibilidad para diagnóstico que los cultivos sólidos y 2) detección del crecimiento en menor tiempo: 14 días si la baciloscopía inicial es positiva y 22 días si la baciloscopía es negativa. Debe tenerse en cuenta, que de no observarse crecimiento los cultivos se incuban por un período máximo de 42 días, luego del cual se informarán como negativos en forma definitiva.

Técnicas Moleculares

Conocidas por su sigla PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) se basan en la amplificación del genoma de *M. tuberculosis*. Pueden realizarse directo sobre la muestra biológica o sobre cultivos.

Se utilizan para diagnóstico, estudios de resistencia a fármacos y con fines epidemiológicos (estudios de brotes y filogenia)

GeneXpert/MTB/RIF.

Es una técnica de amplificación de ácido nucleicos por PCR en tiempo real y completamente automatizada que utiliza la plataforma GeneXpert® y permite la detección simultánea de *M. Tuberculosis* y de resistencia a la Rifampicina en un tiempo aproximado de 2 horas.

Las ventajas son: 1) rapidez en obtener resultados 2) moderada a alta sensibilidad (70 a 95%) y alta especificidad (98-100%); aumenta el rendimiento diagnóstico

con respecto a las baciloscopías en 20 a 25% 3) alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de resistencia a Rifampicina: 95% y 98% respectivamente 4) ser un estudio automatizado con mínima manipulación por lo que no requiere laboratorios de biología molecular.

Las desventajas son: 1) imposibilidad de detectar Micobacterias no tuberculosas 2) no tener utilidad para el seguimiento del tratamiento (no puede discriminar ADN de bacterias viables de no viables) y c) mayor costo que baciloscopías.

El rendimiento diagnóstico es mayor en muestras respiratorias, LCR y muestras de ganglio linfático; disminuye para lavado gástrico (60%) y líquido pleural (40%),

La OMS ha realizado recomendaciones para el uso de GenXpert con el objetivo de extender su utilización principalmente en países con alta carga de TB, en particular de TB-multidrogorresistente (TB MDR) y en personas con VIH. En nuestro país, de acuerdo a la situación epidemiológica de la enfermedad y a la accesibilidad económica actual a la técnica se recomienda solicitar GenXpert en las siguientes situaciones:

-Personas VIH positivas.

-niños.

-alta sospecha de TB con baciloscopía negativa y/o LBA negativo, principalmente si existen elementos clínicos de gravedad.

-sospecha de TB resistente a Rifampicina (RR) o MDR: contactos de pacientes RR o MDR; TB en personas procedentes de países con alta tasa de MDR.

- casos de TB que cumplan con criterios de fracaso de tratamiento.

-TB meningea.

Genotype® MTB DR plus (HAIN test).

Es una prueba que utiliza la amplificación por PCR para la detección de M. Tuberculosis además de determinar la sensibilidad a Isoniacida y Rifampicina. En nuestro país, se realiza a partir de los cultivos y se aplica principalmente para determinar la sensibilidad a los fármacos

Test de sensibilidad a drogas (TSD).

Se pueden dividir en 2 grandes grupos:

1) Fenotípicos: se basan en la detección de crecimiento bacteriano en los cultivos frente a la exposición a concentraciones predeterminadas de las drogas. Son los métodos clásicos (por ejemplo: método de las proporciones) y continúan siendo los de referencia para los estudios de sensibilidad a las drogas antituberculosas. La desventaja principal es la demora en los resultados (3 a 6 semanas).

2) Genotípicos: determinan las principales mutaciones responsables de la resistencia a Isoniacida y Rifampicina. En la actualidad, la OMS considera que el

Genotype® MTBDR plus y el GenXpert presentan una sensibilidad comparable a las pruebas fenotípicas para la detección de resistencia a estas drogas.

Por el momento, ambos tipos de TSD se utilizan complementariamente, principalmente en países de baja carga de TB.

Los estudios anteriormente descritos están disponibles en el Laboratorio Bacteriológico Central (CHLA-EP) y la Unidad de Biología Molecular (CHLA-EP-Instituto Pasteur).

Determinación de ADA.

La adenosin deaminasa (ADA) es una enzima que interviene en el metabolismo de las purinas y se encuentra elevada cuando existe activación de los linfocitos. Se puede determinar en líquido pleural, peritoneal, pericárdico y LCR. Es un estudio relativamente sencillo y de bajo costo que puede evitar maniobras invasivas para el diagnóstico de etiología tuberculosa de los derrames de las serosas.

Los puntos de corte que se utilizan para determinar la positividad dependen principalmente de la incidencia de la TB en los diferentes países (ver tabla 2).

En países con alta tasa de TB, la sensibilidad y especificidad de la ADA es mayor de 90%, de tal forma que un resultado positivo prácticamente permite iniciar el tratamiento antituberculoso. En países de baja y mediana incidencia, como el nuestro, el rendimiento diagnóstico desciende a 60-70% por aumento de los falsos positivos, sin embargo un ADA negativa prácticamente descarta la etiología tuberculosa.

Tabla 2. Puntos de corte de positividad de ADA en serosas

Líquido pleural	60 UI/L
LCR	10 UI/LT
Líquido peritoneal	40 UI/LT
Líquido pericárdico	40 UI/LT

Estudios Histopatológicos.

Las biopsias de tejidos son frecuentemente los procedimientos para el diagnóstico de TB en las formas extra-torácicas y en las formas torácicas cuando no existen muestras del tracto respiratorio para estudio bacteriológico (por ej. pleura, nódulos pulmonares, etc).

El diagnóstico histopatológico se basa en la demostración de granulomas caseificantes con las características células de Langhans que son altamente sugestivos de TB en el contexto de un cuadro clínico compatible. De todas formas, estos hallazgos no son exclusivos de TB y se pueden presentar en otras enfermedades como micosis, otras micobacteriosis y enfermedades inflamatorias crónicas (sarcoidosis).

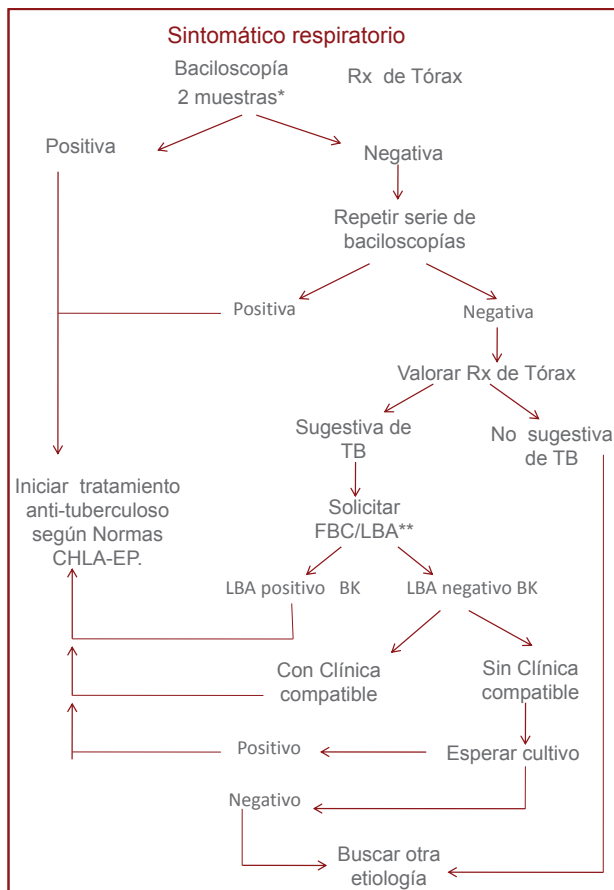
En las muestras de tejidos se deben realizar estudios bacteriológicos: Ziehl-Neelsen, cultivos y técnicas moleculares (PCR). El rendimiento diagnóstico para los estudios directos es bajo debido a que la cantidad de bacilos es escasa, pero es significativamente superior para los cultivos y técnicas moleculares.

En el anexo 2 se describen los requisitos para obtención y envío correcto de muestras para estudios bacteriológicos.

Algoritmo diagnóstico de TB pulmonar.

El estudio de un paciente sintomático respiratorio debe incluir:

baciloscopías y Rx de Tórax.



* baciloscopías y cultivos.

** considerar solicitar TAC Tórax para facilitar la definición de la conducta terapéutica

TB PLEURAL

La forma más frecuente de Tuberculosis Pleural es la Pleuresía Tuberculosa la cual es consecuencia de una reacción de hipersensibilidad tardía a proteínas de *M. Tuberculosis*, el cual llega a la pleura a partir de la ruptura de focos subpleurales parenquimatosos.

Es una de las formas más frecuentes de TB, principalmente en individuos jóvenes e inmunocompetentes.

Se presenta por dolor pleurítico de semanas de evolución asociado a fiebre, astenia y en ocasiones disnea. La radiología evidencia un derrame de magnitud variable, en cavidad libre, por lo general unilateral. Por medio de la toracocentésis, se obtiene un líquido citrino, que en el estudio citoquímico evidencia un exudado a predominio linfocitario con niveles elevados de LDH y descenso de glucosa..

La afectación pleural también se puede observar asociada a lesiones parenquimatosas de extensión variable (por contigüidad o como complicación de lesiones cavitadas), que pueden determinar derrames pleurales complicados e incluso empiemas tuberculosos.

En el líquido pleural la baciloscopía y cultivo tienen un bajo rendimiento (5-10% y 25 a 30% respectivamente). Se utilizan técnicas enzimáticas (ADA) y la biopsia de pleura que permite realizar cultivos y estudios histopatológicos.

Un ADA mayor a 60 UI/L permite plantear la etiología tuberculosa de un derrame pleural cuando la clínica y las características citoquímicas del líquido son compatibles. Se debe recordar que existen procesos infecciosos inespecíficos (empiemas, derrames metaneumónicos), neoplasias (metástasis, linfomas) y enfermedades inflamatorias como la Artritis Reumatoidea que pueden producir elevaciones de esta enzima. Cuando los elementos clínicos no sean claramente orientadores de una Pleuresía Tuberculosa debe considerarse la biopsia pleural por videotoracoscopia para confirmación diagnóstica.

1.2 TB EXTRATORÁCICA.

Las localizaciones de la TB son generalmente secundarias a una diseminación hematogena y pueden coexistir con TB pulmonar.

Es frecuente la presencia de síntomas constitucionales y siempre debe plantearse la etiología TB frente a un paciente con un síndrome febril prolongado, principalmente en personas con VIH o inmunosupresión por otra causa.

En la tabla 2 se resumen las características de las principales formas de TB extra-pulmonar y las técnicas de diagnóstico.

Tabla 3. Presentación clínica y métodos diagnósticos de TB extra-torácica.

Forma de TB	Clínica	Métodos diagnósticos
Ganglionar	<ul style="list-style-type: none">-Adenopatías cervicales y supraclaviculares;-Adenopatías mediastinales (frecuente en VIH).-Dolor, ulceración, supuración (escrófula).	<ul style="list-style-type: none">-TAC Tórax.-Considerar punción y/o biopsia (ver texto) para estudio bacteriológico, molecular (GenXpert) e histopatológico.
Osteo-articular	<ul style="list-style-type: none">-Osteomielitis, artritis.-Columna: Espondilodiscitis (más frecuente columna dorso-lumbar); abscesos en tejidos próximos.Dolor, deformidades columna, compromiso radicular.	<ul style="list-style-type: none">-TAC, RMN.-Considerar punción de absceso paravertebral o líquido articular para estudio bacteriológico-Considerar biopsia del lugar afectado (ver texto).
SNC (Meningitis, granulomas)	<ul style="list-style-type: none">-Cefaleas, S. meníngeo.-Déficits motores, afectación de pares craneanos.-alteración de conciencia, trombosis de vasos cerebrales-Tuberculomas.	<ul style="list-style-type: none">-Estudio de LCR: citoquímico (hipoglucorraquia), ADA, GenXpert.-TAC cráneo.
TB pericárdica	<ul style="list-style-type: none">-Pericarditis exudativa o constrictiva.-Taponamiento pericárdico.	<ul style="list-style-type: none">-en caso de realizar pericardiocentésis (taponamiento), estudio de ADA en líquido.
TB laríngea	<ul style="list-style-type: none">-disfonía dolorosa, odinofagia, tos, disfagia.-úlceras, nódulos (val. ORL)	<ul style="list-style-type: none">-considerar biopsias con estudio bacteriológico e histopatológico.-frecuente asociación con TB pulmonar bacilífera.

Forma de TB	Clínica	Métodos diagnósticos
TB genitourinaria	<ul style="list-style-type: none"> -Piuria con cultivos convencionales estériles, sínd. urinario bajo. -Prostatitis, epididimitis. -Nefritis intersticial. 	<ul style="list-style-type: none"> - urocultivos, baciloscopías de orina (series de 3 muestras). Ecografía y/o TAC de aparato urinario.
Tuberculosis intestinal	<ul style="list-style-type: none"> -úlceras y sangrado digestivo del tracto digestivo bajo (clásicamente afectación ileocecal). - Oclusión intestinal. - Masa abdominal. - ascitis. 	<ul style="list-style-type: none"> -TAC. - ADA en líquido de ascitis. -Biopsia del órgano afectado.
Tuberculosis diseminada	<ul style="list-style-type: none"> -Predominan síntomas sistémicos. -TB miliar pulmonar (insuficiencia respiratoria). -Compromiso hemodinámico, shock (infrecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> -Muestras respiratorias, hemocultivos, mielocultivo. -TAC tórax, abdominal, etc.
TB cutánea	<ul style="list-style-type: none"> -Manifestaciones dependen de la inmunidad del enfermo: Lupus vulgaris, formas verrucosas, úlceras localizadas, nódulos diseminados. 	<ul style="list-style-type: none"> -biopsia: cultivos, estudios moleculares y estudios histopatológicos.

Bibliografía

1. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Clin Esp. 2015
2. Normas Nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. CHLAEP, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2006.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis: Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad. Política Social e Igualdad. Agencia d Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009.
4. NICE clinical guideline 117. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, 2011.
5. J.González-Martin et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2010; 46(5): 255-274.
6. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis care (ISTC), 2006.
7. Karen R Steingart, Ian Schiller, David J Horne et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults
Cochrane Infectious Diseases Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK.
8. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, et al. (2011) Screening for HIV-Associated Tuberculosis and Rifampicin Resistance before Antiretroviral Therapy Using the Xpert MTB/RIF Assay: A Prospective Study. PLoS Med 8(7): e1001067. doi:10.1371/journal.pmed.1001067
9. Policy update: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Disponible en: http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_aunchupdate/en/
10. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis World Health Organization 2014.

Capítulo 4

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Dra. Mariela Contrera.

Jefa del Programa de Tuberculosis.

CHLA-EP

El tratamiento de la Tuberculosis (TB) tiene 2 objetivos básicos: curación del paciente individual y disminución de la trasmisión de la infección con el consiguiente beneficio para la salud de la población. El logro de estos objetivos requiere que el tratamiento de la TB sea prolongado, combinado, continuado y supervisado.

El *tratamiento prolongado* es indispensable para determinar la eliminación de bacilos latentes y por la tanto la posibilidad de recaídas; los esquemas actuales no son menores a 6 meses y pueden ser extendidos por diferentes situaciones (forma de presentación de la TB, VIH, etc)

La *combinación de drogas*, bactericidas y esterilizantes, es fundamental para asegurar que las cepas naturalmente resistentes a una droga, no se multipliquen en la evolución de la enfermedad y alcancen a ser las predominantes. De esta forma se evita realizar una monoterapia (real o encubierta) que determinará fracaso del tratamiento y resistencia a los fármacos.

El *tratamiento continuado* es un requerimiento para que las poblaciones bacilares de crecimiento intermitente cuando se exponen a las concentraciones adecuadas de las drogas puedan ser eliminadas.

El *tratamiento supervisado* ha demostrado ser una estrategia eficaz para lograr la adherencia al tratamiento y la curación así como permitir advertir precozmente la aparición de efectos adversos. La observación directa (TAES/DOT) de la toma de los fármacos por personal de salud entrenado es un componente esencial de esta estrategia.

Los resultados de estudios poblacionales que han evaluado el TAES/DOT han observado: disminución en la adquisición y la trasmisión de TB resistente, negativización precoz de las baciloscopías, cumplimiento de los esquemas acortados en los plazos previstos y mayor porcentaje de éxito versus los tratamientos auto-administrados.

El tratamiento antituberculoso se iniciará en un caso de TB confirmada bacteriológicamente o en un caso de TB sospechosa luego de haber realizado los estudios que descarten otras etiologías. En un caso de TB grave (hemoptisis, insuficiencia respiratoria, formas diseminadas, etc) no se debe demorar el comienzo del tratamiento a la espera de obtener resultados de estudios.

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS.

Clásicamente las drogas se clasificaban en drogas de 1ª Línea (constituyentes del Esquema Primario) y de 2ª línea (utilizadas en re-tratamientos, TB resistente). Actualmente se clasifican en 5 grupos siguiendo un criterio racional en cuanto a efectividad, accesibilidad y costos de cada droga.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos antituberculosos

Grupo 1	<i>Fármacos de primera línea de administración oral</i> ^(a) Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida
Grupo 2	<i>Fluorquinolonas</i> Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin
Grupo 3	<i>Inyectables</i> ^(b) Estreptomycin, Amikacin, Kanamicin, Capreomicin.
Grupo 4	<i>Drogas de segunda línea de menor efectividad</i> ^(c) Cicloserin, etionamida/ Protionamida, PAS.
Grupo 5	<i>Drogas de efectividad menor y/o escasa experiencia clínica</i> ^(d) Clofazimín, Linezolid, Isoniacida a altas dosis, amoxicilina-clavulánico, carbapenems, claritromycin.

(a) Incluir todos los posibles.

(b) Utilizar solamente uno de ellos; evitar Estreptomycin por su alta tasa de resistencia.

(c) Utilizar más de uno; el PAS actualmente es escasamente utilizado.

(d) Este grupo se encuentra en revisión y además de revalorizarse drogas como la Clofazimín, se incluye la Isoniacida a altas dosis (15 mg/kg/d) para esquemas de tratamiento de TB Resistente a Rifampicin (RR) o Multidrogoresistente (MDR).

En términos generales los esquemas deben incluir *Drogas bactericidas* y *Drogas esterilizantes*.

Drogas bactericidas- reducen rápidamente la carga bacilar, la progresión de las lesiones y la transmisión (ejemplo: Isoniacida).

Drogas esterilizantes- poseen la capacidad para eliminar los bacilos persistentes, de crecimiento intermitente que son los responsables de las recaídas (ejemplo: Rifampicin).

En los esquemas de tratamiento se debe combinar por lo menos 1 droga bactericida y 1 esterilizante acompañadas de 2 drogas más que tienen el objetivo principal de proteger a las primeras del desarrollo de resistencias.

En el anexo 1 se describen las principales características de las drogas antituberculosas en cuanto a farmacocinética, efectos terapéuticos, dosificación y efectos adversos.

1-TUBERCULOSIS PULMONAR

1.1 ESQUEMA de TRATAMIENTO PRIMARIO EN ADULTOS

Indicaciones: enfermos tuberculosos que NO han sido tratados previamente con drogas antituberculosas por más de 30 días.

Fases del Tratamiento. Este esquema está compuesto de 2 fases:

- **Fase inicial o intensiva.** Se administran los fármacos en forma diaria, por un período de 2 meses; la acción bactericida de los fármacos determina la negativización de gran parte de los pacientes.

- **Fase de continuación.** Se administran los fármacos en forma intermitente, 3 veces por semana por 4 meses.

El **esquema primario** se compone de las siguientes drogas: ISONIACIDA (**H**), RIFAMPICINA (**R**), ETAMBUTOL (**E**) y PIRAZINAMIDA (**Z**) administradas de la siguiente forma: (2HREZ)/(4H₃R₃).

**Tabla 2.FASE INICIAL, (2HREZ), 2 MESES, diaria, 52 dosis
Lunes a sábado.**

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)	Dosificación simplificada (mg/d)
ISONIACIDA (H)	5 (4-6)	300	300
RIFAMPICINA (R)	10 (8-12)	600	450<50Kg o 600 ≥50 Kg
ETAMBUTOL (E)	15 (15-20)	1200	
PIRAZINAMIDA (Z)	25 (20- 25)	2000	1500< 60Kg 2000 ≥ 60Kg

La fase inicial se prolongará:

- por 1 mes más si la baciloscopías del 2º mes es positiva; al final del 3º mes se repetirá la baciloscopía y cultivo. En ese momento, se deberán tener los resultados de la bacteriología inicial y Test de Sensibilidad de Drogas (TSD); en caso de que la baciloscopía del 3ª mes también sea positiva se prolongara esta fase otro mes más en espera de los TSD.

- en caso de no alcanzar las 50 dosis, por ejemplo, si existieron suspensiones transitorias del tratamiento por efectos adversos

Tabla 3. 2ª FASE, de CONTINUACIÓN, TRI-SEMANAL, (4H₃R₃), 50 dosis, 4 meses.

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)
ISONIACIDA (H)	10(8-12)	600
RIFAMPICINA (R)	10 (8-12)	600

La 2ª Fase se prolongara por 3 meses más (total de 2º Fase: 7 meses, total de tratamiento: 9 meses) en las siguientes situaciones:

- 1) Presencia de cavitaciones (múltiples y/o de gran tamaño) en la radiología.
- 2) Cultivo positivo al finalizar el 2º mes.
- 3) No inclusión de Z en 1ª fase (por ejemplo, por hepatotoxicidad)
- 4) Paciente VIH positivo, en caso de presentar lesiones cavitadas en la radiología, CD4 <100, y no recibir TARV.

Se deben administrar en una sola toma al día lo cual asegura el alcance de una concentración plasmática máxima; para evitar interacciones con alimentos se debe ingerir en ayunas o alejado de las comidas (1 hora como mínimo), con agua o jugos (no lácteos)

En casos de que el tratamiento NO sea supervisado (enfermos que no pueden trasladarse a centros de salud por comorbilidades, personas institucionalizadas en la que el médico no tenga seguridad de supervisión, etc) la administración debe ser DIARIA durante ambas fases de tratamiento.

En caso de pacientes desnutridos, embarazadas, diabéticos y alcohólicos se deberá indicar **PIRIDOXINA, 10 a 25/mg/ día** como prevención de la neuropatía periférica secundaria al uso de Isoniacida.

En casos particulares en los que no se pueda utilizar alguno de los fármacos del esquema primario, por toxicidad o resistencia se deberá consultar con el Médico Supervisor de la CHLA-EP.

Dosis Fijas Combinadas (DFC).

En nuestro país existen preparados DFC que combinan las drogas del esquema primario. Las DFC han demostrado: simplificar la administración de los fármacos, mejorar la adherencia al tratamiento y disminuir la probabilidad de desarrollar resistencias con un porcentaje de éxito y de efectos adversos equivalente a la administración de las drogas individuales.

COMPOSICIÓN de DFC para TRATAMIENTOS de ADULTOS

Composición de las DFC disponibles (adultos).

1º Fase.	2º fase.
RIFAMPICINA 150mg	RIFAMPICINA 150 mg
ISONIACIDA 75mg	ISONIACIDA 150 mg
ETAMBUTOL 275mg	
PIRAZINAMIDA 400mg	

Tabla 5. Tratamiento con DFC, Fase inicial, diaria, 2 meses, 52 dosis.

Rango de peso	Nº Comp./día.
30-37	2
38-54	3
55-70 Kg	4
>70 kg	5

Tabla 6. Tratamiento con DFC, Fase de Continuación, Trisemanal, 50 dosis.

Lunes	Miércoles	Viernes
4 comp.	4 comp.	4 comp.

Existen situaciones en que NO se está indicado administrar DFC:

- Pacientes con hepatopatías crónicas.
- Alergia conocida a fármacos del esquema indicado.
- Insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada. Se debe ajustar las dosis de Etambutol y Pirazinamida por la excreción renal o remoción por hemodiálisis de estas drogas; en caso de administración post-hemodiálisis es necesario ajustar también Isoniacida y Rifampicina.

Interrupciones del Tratamiento.

Las interrupciones del tratamiento tienen mayor implicancia cuando ocurren: 1) en la 1º fase, en la cual existe alta carga bacilar y 2) si el período de ausencia de tratamiento es prolongado.

La conducta a tomar difiere de acuerdo a estas situaciones y a la bacteriología del paciente al retomar el tratamiento (ver Tabla 6).

Conducta frente a las Interrupciones de tratamiento.

Interrupción en 1º fase de tratamiento	
Menos 14 días	Recuperar las dosis hasta completar las correspondientes al total de la 1º Fase.
Más de 14 días	Reiniciar el tratamiento desde el inicio

Interrupción en 2ª fase de tratamiento ¹.

BACILOSCOPIA positiva al retomar el tratamiento ¹		1) si recibió menos de 80% de tomas: reiniciar desde 1º fase 2) si recibió más de 80% de las dosis: reiniciar desde 2º fase
BACILOSCOPIA negativa al retomar el tratamiento.	Recibió más de 80% de las dosis y suspendió menos de 3 meses	Considerar no continuar tratamiento
	Recibió más de 80% de las dosis y suspendió más de 3 meses	Reiniciar desde fase de continuación
	Recibió Menos de 80% de las dosis y suspendió más de 3 meses.	Reiniciar desde 1º fase
	Recibió menos de 80% de las dosis y suspendió menos de 3 meses.	Reiniciar desde 2ª fase.

¹ El contenido de la tabla es orientador de la conducta inicial a tomar por el Médico Supervisor cuando se presenta el paciente en el Centro Periférico de la CHLA-EP. A continuación el médico debe revisar el registro de las dosis recibidas así como la historia bacteriológica, en particular cuando la baciloscopía es positiva al retomar el tratamiento.

1.2 TUBERCULOSIS PULMONAR. RE-TRATAMIENTO.

Se define como re-tratamiento a la administración de un régimen terapéutico a un enfermo que ha sido tratado previamente con fármacos antituberculosos por más de 30 días.

El re-tratamiento está indicado en las siguientes situaciones:

1. Recuperación de enfermos en pérdida de seguimiento.
2. Recaídas
3. Fracayos de tratamiento.

En los *casos de recuperación de pérdida de seguimiento y recaídas* se debe iniciar el ESQUEMA de TRATAMIENTO PRIMARIO. Se solicitarán baciloscopías y cultivos rápidos con TSD para adecuar el tratamiento si existiera resistencia a alguna droga. En casos de pacientes, en que los cuales se desconozca resultados de TSD en tratamientos previos o con pérdidas de seguimiento prolongadas y recurrentes se solicitará Gen-Xpert.

EL *Fracaso de tratamiento* se define por la existencia de un cultivo positivo al 4° mes de tratamiento. En nuestro país es una situación excepcional, por lo tanto se deberá examinar el caso en particular y revisar posibles causas: mala adherencia al tratamiento, no realización de DOT, resistencia a alguna droga en TSD inicial y patologías causantes de mala absorción.

En la práctica, se observan baciloscopías positivas luego del 4° mes de tratamiento, principalmente en pacientes con lesiones extensas y alta carga bacilar inicial. Se interpretan como bacilos no viables (“de salida”) y los cultivos resultan negativos, por lo cual no son fracasos verdaderos.

La conducta a tomar frente a un fracaso de tratamiento varía de acuerdo a la tasa de Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR) de un país determinado. En países con alta tasa de TB MDR, la OMS recomienda comenzar tratamiento de MDR estandarizado aún antes de poseer los estudios de sensibilidad a drogas.

En los países de baja prevalencia de MDR, como el nuestro, no se justifica esta conducta. El tratamiento a realizar en los *fracasos* estará determinado los resultados de los TSD y por el estudio exhaustivo del caso (historia clínica y bacteriológica).

Los pacientes que cumplen con los criterios de re-tratamientos deben ser referidos a los Centros Periféricos (CP) de la CHLA-EP para ser evaluados y seguidos por los Médicos Supervisores de la CHLA-EP.

1.3 ESQUEMA de TRATAMIENTO PRIMARIO **NIÑOS (menores de 15 años).**

El esquema de tratamiento en niños no difiere mayormente del indicado en adultos, salvo en las dosis/Kg peso y la indicación del Etambutol, que se reserva para situaciones particulares (TB meníngea y osteo-aticular). La supervisión del tratamiento estará a cargo de Pediatra Supervisor de la CHLA-EP en coordinación con pediatras tratantes.

Las consideraciones generales del tratamiento se abordaran en el capítulo de Tuberculosis en Pediatría en las “*Guías de Tratamiento de la TB en pediatría y en situaciones especiales*”.

**Tabla 7. FASE INICIAL, (2HREZ), 2 MESES, diaria, 52 dosis
Lunes a sábado**

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)
ISONIACIDA (H)	10 (7-15)*	300
RIFAMPICINA (R)	15 (10-20)	600
PIRAZINAMIDA (Z)	35 (30- 35)	2000

*el límite superior del rango de la dosis de ISONIACIDA se aplica para niños pequeños; el límite inferior del rango de la dosis es más apropiado para niños mayores.

**Tabla 8. 2ª FASE, de CONTINUACIÓN, TRI-SEMANAL, (4H₃R₃),
50 dosis, 4 meses.**

FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/Kg)	Dosis máxima (mg/d)
ISONIACIDA (H)	10(8-12)	600
RIFAMPICINA (R)	10 (8-12)	600

LA CHLAEP dispone actualmente de DFC dispersables para uso en niños pequeños (peso menor de 25 Kg.). Las presentaciones y dosificación/Kg peso se desarrolla en “*Guías de Tratamiento de la TB en pediatría y en situaciones especiales*”.

2 - TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTRA-PULMONAR.

Los esquemas de tratamiento de la TB extra-pulmonar no difieren de los indicados en la Tuberculosis pulmonar excepto en la TB ósea, del sistema nervioso central (SNC) y pericárdica.

Tabla 9. Tratamiento de la TB extra-pulmonar.

Localización	Tratamiento	Corticoides
Pleural	(2HREZ/4H ₃ R ₃)	NO
Ganglionar	(2HREZ/4H ₃ R ₃)	NO
Osteo-articular	(2HREZ/7HR)	NO
Meningea	(2HREZ/10HR)	SI
Pericárdica	(2HREZ/4H3R3)	SI
Genito-urinaria	(2HREZ/4H ₃ R ₃)	NO
Peritoneal	(2HREZ/4H3R3)	NO

Tuberculosis ósea.

En la afectación ósea y en particular de la columna vertebral, se recomienda el mismo régimen que la TB pulmonar pero prolongando la 2º fase a 7 meses, con administración diaria: **2HRZE/7HR**. El abordaje quirúrgico o traumatológico se reserva para casos con compromiso neurológico potencial o establecido.

El éxito del tratamiento en esta forma se evalúa principalmente por la corrección del déficit neurológico, analgesia y minimización de secuelas.

Tuberculosis del sistema nervioso central (SNC).

En la Meningitis Tuberculosa la composición del régimen no difiere del indicado en la TB pulmonar. En relación a la duración del tratamiento si bien no hay evidencias concluyentes sobre la duración del mismo, actualmente existen varias guías y recomendaciones de expertos que proponen prolongar la 2º Fase a 10 meses en forma diaria: **2HRZE/10HR**. La adición de corticoides ha demostrado reducir significativamente la mortalidad. Se utiliza: Dexametasona: 12 mg/día en las primeras 4 semanas con reducción progresiva en las siguientes 3- 4 semanas.

Tuberculosis pericárdica.

Los estudios recientes recomiendan la pauta habitual de tratamiento antituberculoso: **2HRZE/4H₃R₃**. El uso de corticoides que se ha prodigado en el pasado, actualmente es controversial en relación al beneficio que tendrían sobre la mortalidad, desarrollo de taponamiento y evolución a la pericarditis constrictiva. De todas formas, hasta que no exista evidencia más contundente se debe indicar: Prednisona 60 mg/día en las primeras 4 semanas con descenso progresivo de la dosis en las siguientes 4 a 6 semanas

La pericardiocentesis evacuadora solamente está indicada en los casos de compromiso funcional o taponamiento cardíaco.

3 - CONTROL DEL TRATAMIENTO

El seguimiento del tratamiento antituberculoso tiene como objetivos: valorar la evolución clínica y bacteriológica del paciente, pesquisar precozmente efectos adversos y detectar eventuales dificultades como la falta de adherencia al tratamiento. Se realizará periódicamente un control clínico, bacteriológico, radiológico y de exámenes de sangre (ver tabla 10).

- 1) Clínico: el control clínico inicial deberá incluir: relevamiento sobre comorbilidades del enfermo, fármacos que recibe habitualmente, embarazo, condición de VIH, etc. Se evaluarán síntomas respiratorios, peso, fiebre y aparición de elementos sugestivos de eventuales complicaciones.

Se interrogará por síntomas asociados a los efectos adversos más frecuentes como intolerancia digestiva, reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad o de baja frecuencia pero potencialmente graves como alteraciones visuales (discromatopsia, dolor ocular y/o disminución de la visión) secundarias al uso de Etambutol (ver anexo 1). Frente a la sospecha de los mismos, se suspen-

derá el tratamiento y se realizará a la brevedad la evaluación médica y/o los exámenes correspondientes.

- 2) Bacteriológico- se realizarán baciloscopías y cultivos al 2º, 4º y 6º mes. En caso de baciloscopías positivas al 2º mes, se reiteran al 3º mes y si éstas son positivas se reiteran al 4º mes. En caso de baciloscopías positivas al 4º mes se solicitará GenXpert y cultivos rápidos con TSD.
- 3) Radiológico: se realizará radiografía al inicio del tratamiento, a los 2 meses y al final del tratamiento.
- 4) Exámenes de sangre (solicitar en adultos): el Funcional y Enzimograma Hepático se sugiere realizar con la periodicidad que se describen en la tabla 8, principalmente si se trata de pacientes con mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad: alcohólicos, VIH, hepatopatías, ancianos, embarazadas y puerperas.

En caso de que la condición del enfermo lo requiera (comorbilidades, uso de fármacos con potencial interacción con fármacos antituberculosos, etc) el Médico Supervisor de la CHLAEP y el médico tratante estipularán un seguimiento más estrecho.

Tabla 10. Cronograma de control del tratamiento (Tratamiento de adultos)

	Inicio	15 -20 días	1º mes	2 ºmes	3º mes	4º mes	6º mes
Clínico	X		X	X	X	X	X
Bacteriológico	X			X ¹		X ²	X
Radiología	X			X			X
VIH, Hemograma, creatinimemia, glucemia ³ .	X						
Funcional y Enzimograma Hepático.	X	X		X		X	

¹ Si la baciloscopía al 2º mes positiva, repetir al 3º mes.

² Si la baciloscopía es positiva al 4º mes, realizar GenXpert y cultivos rápidos con TSD.

³ La glucemia se reiterará periódicamente en caso de estar elevada inicialmente y se derivará el paciente al médico tratante para estudio y control. El control de tratamiento en niños difiere del de adultos y se abordará en el capítulo de "Tuberculosis en Pediatría"

Bibliografía

1. Victorino Farga José Caminero Tuberculosis 3ª edición Mediterraneo Ltda 2011.
2. Treatment of Tuberculosis Guidelines. Fourth edition WHO, 2010.
3. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis care (ISTC), 2006.
4. Normas Nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. CHLAEP, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2006.
5. Programa Nacional de control y prevención de la tuberculosis. Ministerio de salud de Chile. Normas Técnicas para el control y la eliminación de la Tuberculosis. Santiago de Chile 2014.
6. Farga V. Cambios en el tratamiento de la tuberculosis. Rev Chil Enf Resp 2014; 30:174-179.
7. Payam N, Dorman S, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clinical Infectious Disease Advance Agosto, 2016.
8. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. 2011 update.
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis: Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad. Política Social e Igualdad. Agencia d Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009.
10. J. González-Martin et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2010; 46(5): 255-274.
11. Lasso M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. Rev Chil Infect 2011; 28 (3): 238-247.12.
12. NICE clinical guideline 117. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, 2011.
13. Arman Van Deun, Aung Kya Maug, Md Abdul Hamid et al. Short, high effective and inexpensive standardized treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 182:684-692.
14. WHO treatment guidelines for Drug Resistant Tuberculosis, 2016 update.
15. WHO, Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, Second edition.

Capítulo 5

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS.

Dra. Mariela Contrera.

*Jefa del Programa de Tuberculosis.
CHLA-EP.*

Introducción.

Los esquemas de tratamiento antituberculoso incluyen asociaciones de fármacos que se utilizan por períodos prolongados de tiempo, lo cual hace necesario el conocimiento de sus propiedades y acciones así como los potenciales efectos adversos e interacción con otras drogas.

En el Anexo 1 se describen las principales características de los fármacos antituberculosos de uso habitual.

Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA).

La frecuencia de RAFA señalada en la literatura es variable y oscila entre 2 y 15% para las drogas del Grupo 1, siendo mayor para las drogas de los restantes grupos. Las reacciones severas que determinan suspensión definitiva de una droga se encuentran entre 4 y 7%.

Las cifras de RAFA reportadas son variables debido a que los resultados que se publican provienen de diferentes cohortes de pacientes y de diversas fuentes (son escasos los datos provenientes de sistemas de farmacovigilancia).

La aparición de RAFA es más frecuente en la primera fase de tratamiento, principalmente las graves, por lo cual el seguimiento debe ser más estrecho.

En la tabla 2 se describe los factores que aumentan el riesgo de desarrollar reacciones adversas y que se deben tener en cuenta desde el inicio del tratamiento para la correcta monitorización del mismo.

Tabla 2. Factores favorecedores de RAFA.

Ancianos	Atopía
Desnutrición	Diabetes
Embarazo y puerperio	Antecedentes de RAFA en familia
Alcoholismo	Tratamientos irregulares
Insuficiencia hepática	Uso de otros fármacos
Insuficiencia renal crónica	Formas graves de TB
VIH	

La severidad de las reacciones adversas a fármacos se ha catalogado por la OMS en:

LEVE- síntomas leves que no requieren tratamiento ni suspensión de la droga; se puede administrar tratamiento sintomático.

MODERADA- interfiere con las actividades diarias, requiere tratamiento y puede necesitar suspensión del fármaco sospechoso en forma transitoria o definitiva.

GRAVE- Síntomas que requieren hospitalización o eventualmente ponen en riesgo la vida del paciente o producen incapacidad del paciente y determinan suspensión definitiva de la droga sospechosa.

En el caso del tratamiento antituberculoso, una reacción adversa moderada o grave determina la suspensión de la totalidad de las drogas por un período de tiempo variable. En ese momento se debe evaluar la situación clínica del paciente para definir la conducta a seguir: esperar hasta la normalización del órgano afectado y reintroducir drogas del primer grupo o utilizar drogas de otros grupos.

El objetivo siempre será reintroducir todas o el máximo de drogas de primera línea posible, recordando que la eficacia de los tratamientos en términos de curación se reduce cuando este objetivo no se logra.

Las RAFA más frecuentes son: intolerancia digestiva, reacciones tóxicas y de hipersensibilidad.

Los pacientes deben estar advertidos de los efectos adversos potenciales para comunicarlos rápidamente al personal de salud.

Manejo de las Reacciones Adversas.

1. Intolerancia digestiva.

Las náuseas, vómitos y epigastralgia se controlan habitualmente con medidas sintomáticas: antieméticos, inhibidores de la bomba protones, etc. En caso de persistir se tendrán en cuenta diferentes opciones como: administrar el tratamiento después de un desayuno liviano o antes de acostarse.

2. Reacciones tóxicas

Las reacciones tóxicas se definen como aquellas que comprometen la estructura y/o función de un órgano y pueden ser: a) dosis-dependiente (más frecuentes); b) aparecer en forma imprevista, por ejemplo por razones genéticas individuales que determinan producción de catabolitos potencialmente dañinos; c) idiosincráticas.

Entre las reacciones tóxicas del tratamiento de la TB se destaca la **Hepatotoxicidad**.

No existe consenso sobre la definición de Hepatotoxicidad ni sobre los parámetros con los cuales definir la misma, excepto la presentación de síntomas compatibles con hepatitis aguda. En la práctica, se observa que la monitorización de las enzimas hepáticas resulta útil para detectar casos de pacientes asintomáticos que podrían desarrollar una insuficiencia hepática de proseguirse con el tratamiento antituberculoso.

Se debe realizar un relevamiento de los fármacos que el paciente recibe habitualmente y las posibles interacciones con las drogas antituberculosas.

Previo al inicio del tratamiento se debe realizar un funcional y enzimograma hepático (Fy EH) para evaluar TGO, TGP y Bilirrubina Total, las cuales se monitorizarán durante el mismo. Otras enzimas como Fosfatasa Alcalina y GGT tienen un significado clínico controvertido por lo cual su alteración en forma aislada no debe considerarse.

Diagnóstico de Hepatotoxicidad

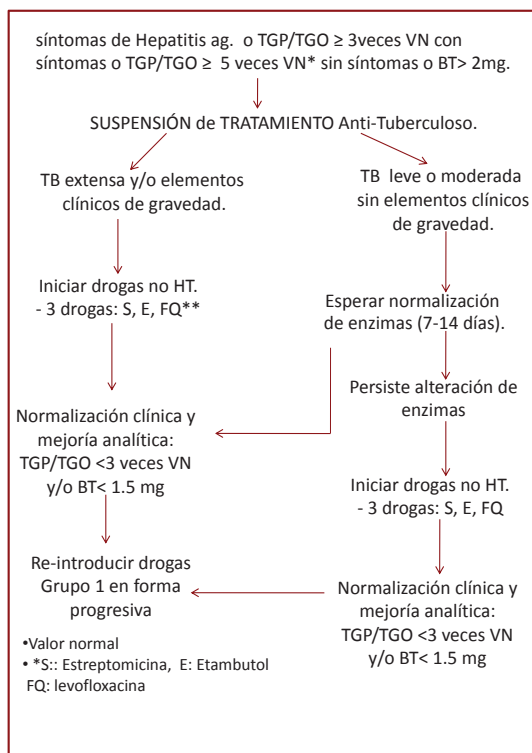
Los síntomas de Hepatotoxicidad son los propios de una hepatitis aguda infecciosa: dolor abdominal, astenia, vómitos, ictericia, etc. Frente a la sospecha de la misma se deben suspender el tratamiento antituberculoso y solicitar: F y EH, ecografía abdominal y serología para hepatitis B y C.

Se debe revisar el tratamiento antituberculoso en relación a las dosis/Kg/peso de las drogas empleadas y el uso de otros fármacos o drogas por parte del paciente.

Manejo de la Hepatotoxicidad

En el Cuadro 1 se describe un esquema de manejo de la Hepatotoxicidad en cuanto a las conductas terapéuticas a tomar. En caso de presentarse esta situación, el manejo debe estar a cargo de los Médicos Supervisores del Programa de Tuberculosis (PT) para realizar un estricto seguimiento del paciente y los cambios de drogas que se realicen.

Cuadro1. HEPATOTOXICIDAD Manejo clínico y elección de tratamiento antituberculoso.



Re-introducción de drogas del 1º Grupo y seguimiento.

En la literatura existen diferentes opciones para la reintroducción de las drogas sin que exista evidencia científica suficiente a favor de una de ellas en particular.

Se debe tener en cuenta para la re-introducción de las distintas drogas el patrón de lesión hepatocítica:

1) *patrón funcional o mixto* (más frecuente)- Se comenzará administrando R a una dosis de 150 mg/día ascendiendo cada 3 días 150 mg hasta llegar a la dosis total (450mg o 600mg). Una vez alcanzada la misma se comienza la re-introducción de la H.

2) *patrón colestático*- Se comenzará administrando H a una dosis de 100 mg/día ascendiendo cada 3 días 100 mg hasta llegar a 300 mg/día. Una vez alcanzada al dosis total se comenzará le re-introducción de la R.

Luego se introduce la Z, comenzando por 400mg/día y ascendiendo cada 3 días 400mg/día hasta llegar a la dosis total. En caso de Hepatotoxicidad moderada o severa o existencia de afectación hepática de base, se sugiere excluir la Z definitivamente.

Se debe realizar Funcional y Enzimograma Hepático cada 48-72 horas durante la re-introducción de los fármacos, luego semanalmente durante el primer mes y luego en forma mensual. Se informará al paciente sobre síntomas sugestivos de afectación hepática y la consulta precoz en el Centro Periférico de la CHLA-EP o servicio de salud accesible.

La recurrencia de esta afectación es variable (10 a 24%) y la severidad de la afectación inicial no parecería incidir en el riesgo de la misma.

3. Reacciones de Hipersensibilidad cutáneas

Las reacciones alérgicas aparecen en general en el primer mes de tratamiento y son de diferente tipo y grado:

- erupciones localizadas o generalizadas son las manifestaciones más frecuentes, pudiendo ser de tipo exantema eritematoso, macular o urticariano.

- lesiones vesiculosas de piel y/o mucosas que se pueden asociar (en forma infrecuente) a exfoliación como ocurre en el Síndrome de Stevens-Johnson. En forma esporádica se puede observar aparición de compromiso respiratorio o shock anafiláctico.

En caso de reacciones leves, la conducta puede ser no suspender el tratamiento antituberculoso o hacerlo transitoriamente, asociando antihistamínicos tópicos y sistémicos.

En caso de mayor gravedad se debe suspender el tratamiento e identificar el fármaco responsable comenzando a administrar dosis pequeñas de los fármacos esenciales del esquema antituberculoso, en orden de importancia: R, H, Z y E.

Si el fármaco introducido no origina reacciones se prosigue con el siguiente como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Técnica de Administración de Drogas Antituberculosas Ante Reacciones Cutáneas de Hipersensibilidad

Drogas Sospechosas	1er. Día	2° y 3er. Día	4° día	5° día
H	50 mg	150 mg	300 mg	400 mg
R	75 mg	150 mg	300 mg	600 mg
Z	250 mg	500 mg	1 g	1g
E	100 mg	200 mg	400 mg	

Se sugiere asociar antihistamínicos y corticoides (prednisona) mientras se realiza la reintroducción de las drogas y una vez lograda la misma se descenden progresivamente los corticoides hasta la suspensión.

En caso de reaparición de lesiones cutáneas se debe suspender definitivamente la droga y elaborar un esquema lógico que contenga las drogas bactericidas y esterilizantes necesarias para asegurar la curación.

La *desensibilización a las drogas* consiste en la administración de dosis mínimas de cada droga (1/10 de la dosis total) ascendiendo en forma progresiva hasta alcanzar la dosis total, actualmente se utiliza en forma excepcional. Se puede plantear en caso de que las drogas sospechosas sean H o R y se sugiere realizar con el paciente internado.

Se ha registrado con el uso de los fármacos antituberculosos el desarrollo de síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Sintomps), el cual se define como una farmacodermia grave caracterizada por exantema, adenopatías, fiebre, eosinofilia y afectación visceral: hígado (más frecuente), riñones y pulmones.

El síndrome de DRESS, en referencia a los fármacos antituberculosos se ha descrito en forma más frecuente asociado a la R, aunque las otras drogas también lo pueden desencadenar.

Se instala entre las 2 a 8 semanas del inicio del tratamiento y determina la suspensión de drogas por tiempos prolongados. El tratamiento indicado es con antihistamínicos y corticoides.

La reintroducción de drogas en el síndrome de DRESS se realiza comenzando con Quinolonas, luego Estreptomina, Etambutol y posteriormente Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida como se describe en la Tabla 3.

4. Otras Reacciones

En el conjunto de **reacciones menos frecuentes y leves** se encuentran:

Coloración marrón rojiza de orina, saliva y, lágrimas - Pueden observarse por la administración de la R. Carecen de importancia y no debe hacerse ningún tratamiento. Advertir a las personas que usan lentes de contacto ya que pueden teñirse en forma irreversible.

Artralgias y síndrome gotoso - Estos síntomas están asociados a la administración de Z y el tratamiento es sintomático con AINE.

Síndrome pseudo-gripal – Síntomas como artralgias, fiebre, rinitis se pueden observar durante la administración intermitente de la R. Los síntomas regresan con disminución de la dosis o pasaje a una frecuencia de administración diaria.

Polineuropatía.

Es una polineuropatía sensitiva, dosis-dependiente causado por la H, por lo cual no se debe sobrepasar la dosis de 300 mg/día. Se obtiene mejoría con el suplemento de Piridoxina 50 mg/día sin necesidad de suspender el tratamiento antituberculoso.

En las personas con factores de riesgo como diabetes, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, embarazo y desnutrición se sugiere administrar en forma sistemática Piridoxina 10 mg/día en forma preventiva.

En el grupo de reacciones **poco frecuentes pero potencialmente graves** se destaca:

Alteraciones hematológicas.

Si bien son infrecuentes, se han descrito púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica aguda asociada a la administración de R, principalmente en la pauta intermitente, tratamientos irregulares o con la re-introducción de la droga.

Estas alteraciones pueden ser de instalación aguda y evolución grave, mediadas por anticuerpos a la R y no predecibles.

Alteraciones visuales.

El E puede provocar en forma excepcional Neuritis óptica retrobulbar, caracterizada por disminución de la agudeza visual, dolor ocular, alteración de la percepción de colores y en casos evolucionados, ceguera. Es un efecto dosis dependiente por lo cual no se debe superar en ningún caso la dosis de 20 mg/Kg/día.

Se recomienda el control oftalmológico periódico en caso de uso prolongado, por ejemplo en tratamientos para TB MDR.

Afectación renal – La afectación más frecuente es la Nefropatía túbulo-intersticial, que se observa principalmente en la segunda fase de tratamiento. Se asocia a la R y sería por mecanismos de hipersensibilidad; puede evolucionar a Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y por lo general retrocede con la suspensión del fármaco.

Se han descrito casos aislados de otras formas de afectación renal como Necrosis Tubular Aguda y Glomerulonefritis Aguda con desarrollo de IRA que también mejora con la suspensión de las drogas (R y S).

Prevención de las RAFA.

-Indicación correcta de la dosis de los fármacos (mg/Kg/d); en caso de DFC ajustar según rango peso.
-Valorar al paciente previo al inicio del tratamiento en relación a: forma de TB, factores de riesgo para RAFA, existencia de RAFA en el pasado, etc
-investigar otros fármacos y drogas que utiliza el paciente.
-seguimiento clínico y paraclínico del tratamiento en forma periódica (ver capítulo: Tratamiento de la TB).
-información al paciente sobre eventuales RAFA e instruir en consulta precoz.

Interacciones medicamentosas y alimenticias.

La H disminuye un 50-60% su absorción en presencia de alimentos, sobre todo ricos en carbohidratos; la R reduce la absorción en 25-30%. La absorción de Z y E se ven afectados en forma mínima con los alimentos.

R y H requieren un medio ácido para su absorción por lo cual los antiácidos deben administrarse lejos de los fármacos (2 horas como mínimo).

La H y principalmente la R son las dos drogas antituberculosas que presentan el mayor número de interacciones farmacológicas (tabla 4 y 5).

La R es un potente inductor de enzimas microsomales hepáticas, integrantes del sistema citocromo P450, por lo que interfiere con el metabolismo de varios fármacos. Se debe tener en cuenta este hecho para realizar ajustes de las dosis y controles específicos durante el tratamiento antituberculoso.

Tabla 4. Principales interacciones farmacológicas de Rifampicina.

Grupo de drogas	Drogas cuyas concentraciones disminuyen con Rifampicina
Antivirales	Inhibidores de la Proteasa NNRTIs Nevirapine Efavirenz Efavirenz
Antibióticos	Macrólidos Doxiciclina FLuconazol, Itrconazol, Voriconazol, Ketoconazol.
Terapia Hormonal	Anticonceptivos (orales, parches transdérmicos)
Anticoagulantes	Warfarina
Anticonvulsivantes	Fenitoínas, Lamotrigina
Inmunosupresores	Ciclosporina, Tacrolimus
Agentes cardiovasculares	Verapamil, Diltiazem, Digoxina, Enalapril, Losartán, Quinidina, propafenona, propranolol.
Hipoglicemiantes orales	Glimepirida, Clorpropamida
Teofilina	Teofilina
Psicotrópicos	Benzodiazepinas, Haloperidol, Quetiapina.

Tabla 5.Principales interacciones farmacológicas de Isoniacida

Drogas cuyas concentraciones aumentan con Isoniacida	Drogas cuyas concentraciones disminuyen con Isoniacida.
Comitoína , Carbamazepina	Ketoconazol
Warfarina	
Diazepan	

Bibliografía

- 1 Caminero J. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencia. *Med.Clín (Barc)* 2010; 134(4):173-18.
- 2 WHO. Treatment of Tuberculosis Guidelines. Fourth edition, 2010.
- 3 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis: Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis, 2009.
- 4 Victorino Farga José Caminero Tuberculosis 3° edición Mediterraneo Ltda 2011
- 5 García Rodríguez J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Cín* 2008; 69 (1): 21-28.
- 6 Altet M, Vidal R, Casals M et al. Monitoring changes in anti-tuberculosis treatment: Associated factors determined at the time of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17 (11):1435-41
- 7 Aguayo M, Rodríguez J. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Enf Respir* 2011; 27:53-57.
- 8 Sharma Sk, Singla R, Sarda P et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 833-9.
- 9 Castagnino J, Musella R, Palmero D. Síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos. *Rev Am Med Resp* 2011; 3:141-146.
- 10 Nice, Tuberculosis, Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Issue date: March 2011.
- 11 Normas Nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. CHLAEP, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2006.
- 12 Payam N, Dorman S, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Disease Advance* Agosto, 2016.

Capítulo 6

CONTROL DE CONTACTOS.

Dra. Paula Laserra.

Médico Supervisor de la CHLAEP.

Docente G II de Cátedra de Medicina Preventiva y Social.

Facultad de Medicina. UdelaR

Todas las estrategias de prevención y control de la Tuberculosis (TB) tienen como piedra angular la identificación, evaluación y tratamiento de personas con riesgo de presentar infección tuberculosa latente (ITBL) o en alto riesgo de desarrollar enfermedad TB una vez infectados con *M. Tuberculosis*.

En términos generales se plantea la evaluación de ITBL en pacientes menores de 65 años, pertenecientes a grupos de alto riesgo y con intención de tratar, una vez confirmada la infección y descartada la enfermedad TB.

Actualmente, hay 2 test disponibles para la detección de infección por: *M. Tuberculosis* en Uruguay:

1. prueba cutánea de la tuberculina (PCT).
2. Interferon-gamma release assays (IGRAs): Quantiferon-TB Gold y T-SPOT.

Tabla 1: categorías de riesgo para desarrollar enfermedad TB.

Riesgo aumentado de exposición a TB	contactos cercanos de persona con enfermedad TB infecciosa
	Inmigrantes de países con alta endemia de TB
	Personas que trabajan o residen en instituciones con alto riesgo de TB como: hospitales, refugios y centros de reclusión
Condición clínica o factor asociado a un aumento del riesgo de progresión de ITBL a TB enfermedad.	infección VIH
	conversor reciente PCT*
	evidencia radiológica de secuela TB o silicosis
	enfermedad renal crónica en Hemodiálisis

	trasplante de órgano sólido o hemático
	uso prolongado de corticoides u otros inmunosupresores (antagonista TNF-alfa, Metrotexate, azatioprina, etc)
	lesiones radiológicas fibróticas compatibles con TB no tratada en el pasado
	Gastrectomía
	cáncer de cabeza y cuello; linfomas y leucemias.

* Definición de conversor o viraje tuberculínico: en el cribado se considera que una persona tiene mayor probabilidad de haberse infectado si la prueba de la tuberculina inicial era <10 mm y en un máximo de dos años incrementa su diámetro siendo $\geq 10\text{mm}$.

En personas que son contactos de personas con TB confirmadas bacteriológicamente, VIH, inmunodeprimidos o con radiología con lesiones fibróticas compatibles con TB no tratada previamente, se toma como punto de corte una PCT $\geq 5\text{mm}$.

Para cumplir con la definición de conversor o viraje tuberculínico, los resultados de la PCT deben estar debidamente documentados.

Las directrices de la OMS 2015, han establecido como prioritario el estudio sistemático y tratamiento de la ITBL en niños y adultos contactos de enfermos con TB en etapa de contagio, conversores recientes por la PCT, personas infectadas por el VIH, pacientes que vayan a comenzar tratamientos con anti TNF alfa, enfermos sometidos a diálisis, personas que se preparan para recibir trasplantes de órganos sólidos o hemáticos y enfermos con silicosis.

El estudio y tratamiento de la ITBL son una posibilidad a tener en cuenta cuando hay evidencia radiológica de secuela de TB, uso prolongado de corticoides, personas privadas de libertad, personal sanitario, inmigrantes procedentes de países con una carga elevada de TB, personas sin hogar y consumidores de drogas ilícitas.

La decisión de evaluar grupos no prioritarios debe tomarse en conjunto con el médico supervisor de la CHLA-EP, de conformidad con las características epidemiológicas locales de la TB y de los recursos disponibles con que se cuenta.

Definiciones operativas de la Organización Mundial de la Salud.

Definición de Caso Índice (CI): es el caso inicial identificado de tuberculosis, nuevo o recaída, independientemente de su edad, localizado en un lugar físico específico donde otros pueden haber estado expuestos.

Definición de Contacto: toda persona que ha estado expuesta a un caso índice según definición expuesta.

Se identifican como contactos quienes compartieron con un CI un tiempo y espacio común, independientemente de las características de la enfermedad, localización (pulmonar o extra-pulmonar) y categoría diagnóstica (confirmada o no confirmada bacteriológicamente).

- Contacto domiciliario: persona que compartió la misma vivienda por varias noches o extensos periodos durante el día con el CI en los 3 meses previos al inicio del tratamiento.
- Contacto cercano: persona que no es contacto conviviente pero compartió un espacio cerrado como el laboral o de estudio, por extensos periodos durante el día con el CI en los 3 meses previos al inicio del tratamiento.

Definición de Control de Contactos (CC).

Es un proceso sistemático cuyos principales objetivos son:

- a) identificar a las personas que estuvieron expuestas a *M. Tuberculosis*.
- b) identificar casos de TB no diagnosticados previamente entre los contactos del CI.
- c) Identificar contactos que han desarrollado ITBL.
- d) tratar precozmente a las personas que han desarrollado TB activa o ITBL.
- e) reconstruir la cadena de transmisión para detectar el verdadero CI e interrumpir la transmisión.

Los principales componentes del proceso de CC son: identificación - priorización y evaluación clínica.

1. Identificación y priorización: consiste en identificar contactos con riesgo aumentado de desarrollar TB.

La entrevista al CI permite identificar los contactos y el riesgo de desarrollar TB de los mismos, con el objetivo de determinar quienes tienen indicación de evaluación clínica. Es importante en la entrevista fundamentar y transmitir las razones de la investigación, estableciendo un clima que promueva la confianza del entrevistado asegurando el manejo confidencial de la información

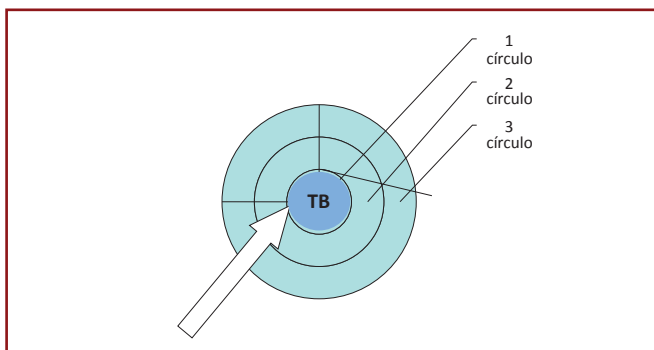
El riesgo de contraer la infección por *M. Tuberculosis* es proporcional a la concentración de micobacterias emitidas, al volumen del espacio aéreo compartido y a la ventilación.

Un sistema de evaluar el sitio de exposición es categorizarlo por su tamaño, por ejemplo, "1" tamaño de un auto, "2" de un dormitorio, "3" de una casa y "4" tamaño mayor a una casa.

Además, el riesgo de infección aumenta con la intensidad y la duración de la exposición a una persona con una TB en etapa de contagio. Por consiguiente, un contacto prolongado, frecuente o intenso con un enfermo de TB con capacidad de contagiar tiene máximo riesgo.

La figura 1 muestra un esquema práctico que permite evaluar intensidad y la duración de la exposición de los contactos a un CI..

Figura 1. Clasificación de los contactos según el esquema de los círculos concéntricos
Adaptado de Normas de Prevención, SEPAR.



Primer círculo: contacto íntimo diario > 6 hs

Segundo círculo: contacto frecuente diario < 6 hs

Tercer círculo: contacto esporádico, no diario

Este esquema se aplicará para identificar los contactos en general: contactos convivientes, contactos institucionales (escuelas, lugares de trabajo, lugares recreativos, etc) y personas con contacto esporádico (eventos sociales, laborales, recreativos, etc).

La prioridad para el estudio de contactos está determinada por las características del CI, la vulnerabilidad o susceptibilidad del contacto y las circunstancias de la exposición.

La priorización del estudio de contactos de pacientes con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada y/o lesiones compatibles en la radiología de tórax (Rx Tx) se define de la siguiente manera:

ALTA PRIORIDAD

- Contactos domiciliarios o íntimo diario (primer círculo).
- Contactos de edad < 5 años.
- Contactos con factores de riesgo para enfermedad TB (VIH, inmunosuprimidos, etc).
- Contactos con exposición durante procedimiento médico (broncoscopia, autopsia, etc)

Los contactos definidos como de alta prioridad deben ser identificados, entrevistados y controlados en un lapso no mayor a 15 días luego de diagnosticado el CI.

Todo contacto que no sea clasificado de alta prioridad será definido como de **BAJA PRIORIDAD** y podrá ser estudiado en un plazo mayor excepto que existan

las siguientes situaciones en las cuales el estudio también deberá cumplirse precozmente:

- Detección de una elevada tasa de infección o enfermedad tuberculosa entre los contactos estudiados de prioridad alta.
- Presencia de conversores a la tuberculina entre los contactos estudiados.
- Detección de infección en los contactos menores de cinco años ($PPD \geq 5\text{mm}$)

2. Evaluación clínica de contactos

La prioridad de la evaluación clínica la tendrán los contactos convivientes y no convivientes de ALTA PRIORIDAD de los casos de TB confirmada bacteriológicamente y/o con lesiones en Rx compatibles. Consta de las siguientes etapas:

Primer Control

Se realizará:

- a) Prueba tuberculínica.
- b) Estudio radiológico de tórax.
- c) Estudio bacteriológico de esputos sí tiene expectoración.
- d) Entrevista con el médico tratante/médico supervisor del PNC-TB. La entrevista con el médico tratante/médico supervisor del Programa de TB es fundamental y debe incluir interrogatorio sobre antecedentes de vacunación BCG, presencia de cicatriz vacunal, historia clínica incluyendo la búsqueda de síntomas respiratorios y la presencia de factores de riesgo que favorezcan la infección/enfermedad tuberculosa.

Se recomienda test de VIH antes del inicio del tratamiento de la ITBL.

No es necesario reiterar la PCT en personas con una prueba previa con resultado positivo bien documentado.

A los contactos de formas de TB extra-pulmonar (pleuresía tuberculosa, ganglionar, ósea, etc) solamente se les realizará Rx de Tx y bacilosocpías si tienen expectoración con el objetivo de buscar un probable caso que pueda ser el verdadero CI.

Segundo Control

Este control se practicará a los tres meses de realizado el primero y consistirá en la realización de la siguiente rutina:

- a) Repetición de la prueba tuberculínica al “no reactor” en el primer control ($PCT \leq 5\text{ mm}$).
- b) Estudio bacteriológico de esputos si tiene expectoración
- c) Entrevista con el médico tratante/Médico Supervisor de la CHLA-EP.

Tercer Control

Se realizará el tercer control a los tres meses de practicado el segundo; en esta instancia se incluye:

- a) Estudio radiológico de tórax
- b) Estudio bacteriológico de esputos si tiene expectoración
- c) Entrevista con médico tratante/médico supervisor de CHLA-EP.

3. Conducta a seguir luego de la evaluación clínica.

- Contacto Con Prueba Tuberculínica Positiva ($5 \geq mm$).

En contactos de CI con TB pulmonar bacteriológicamente confirmada y/o lesiones Rx compatibles, la PCT se considera positiva cuando la induración cutánea es ≥ 5 mm. Se procederá según el resultado del control Rx:

-**Con Rx normal:** tanto en niños como en adultos se realizará Tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente (TITBL) o quimioprofilaxis secundaria (QPS) con ISONIACIDA durante 6 meses.

-**Con Rx patológica:** se realizarán los exámenes bacteriológicos a efectos de confirmar o descartar el diagnóstico de TB.

En caso de confirmarse por bacteriología: tratar de acuerdo a las presentes Guías Nacionales.

En caso de bacteriología negativa: se realizarán todos los esfuerzos (estudios bacteriológicos, histopatológicos, etc.) a efectos de confirmar o descartar la presencia de TB. Si una vez agotados estos recursos, a juicio del médico tratante/médico supervisor persiste la razonable sospecha de que se trata de un caso de TB, se podrá iniciar el tratamiento antituberculoso.

Contacto con Prueba Tuberculínica Negativa (< 5 mm)

-**Con RX normal:** en niños y en adultos se realizará la quimioprofilaxis primaria (QPP) con ISONIACIDA por 3 meses.

A los tres meses se repetirá la PCT procediéndose de acuerdo al resultado de ésta de la siguiente manera:

Prueba tuberculínica no reactiva, se suspenderá la QPP.

Esta conducta no se aplica en caso de que el sujeto sea portador de infección VIH. En esta situación la QPP no se suspende, por el contrario, se continúa hasta completar 6 meses.

Prueba tuberculínica reactiva- Conversión o viraje de la PCT. En el contexto de control de contactos, se define cuando una persona presentó en un período de hasta 2 años atrás una PCT $\leq 5mm$ y cuyo resultado actual es ≥ 5 mm.

En estos pacientes se deben realizarán los estudios radiológicos y bacteriológicos correspondientes para descartar TB activa.

Si no hay evidencia radiológica de lesión activa y la bacteriología es negativa, se continuará el tratamiento de la ITBL o QPS con Isoniacida hasta completar 6 meses.

Si se evidencia lesión radiológica y los estudios bacteriológicos son positivos, se iniciará el tratamiento antituberculoso de acuerdo con las presentes Guías Nacionales.

Frente a alteraciones radiológicas sugestivas con bacteriología negativa, si a juicio del médico tratante/médico supervisor persiste la razonable sospecha que se trata de un caso de TB, se podrá iniciar el tratamiento antituberculoso.

-con RX patológica: se realizarán los exámenes bacteriológicos a efectos de confirmar el diagnóstico de TB.

- Con bacteriología positiva: tratar de acuerdo a las presentes Guías Nacionales de tratamiento.

- Con bacteriología negativa: se realizarán todos los esfuerzos (estudios bacteriológicos, histopatológicos, etc.) a efectos de descartar o confirmar TB. Si a juicio del médico supervisor de la CHLA-EP y médico tratante persiste la razonable sospecha de que se trata de un caso de TB, una vez agotados estos recursos, se podrá iniciar el tratamiento antituberculoso.

A los contactos que se indica tratamiento de la ITBL o QPS se les deberá solicitar Hepatograma inicial que se repetirá a los 30 y 60 días y la periodicidad posterior de solicitud la determinará el médico supervisor de la CHLA-EP.

El control médico deberá ser mensual a efecto de controlar la tolerancia y adherencia a la terapéutica preventiva.

En la población infantil, los controles clínicos y paraclínicos los definirá el Médico Supervisor pediatra de la CHLA-EP.

Situaciones especiales.

Contactos de TB en centros de enseñanza (menores de 15 años)

Los contactos en los centros de enseñanza de pacientes con TB serán estudiados de acuerdo a las siguientes recomendaciones:

En una primera instancia el CC se realizará en estudiantes y docentes que comparten el salón de clases con el CI y de acuerdo a los resultados obtenidos se evaluará ampliar la búsqueda activa. Ésta consiste en:

- a) Prueba tuberculínica.
- b) Estudio bacteriológico de esputos si tiene tos o expectoración.
- c) Estudio radiológico de tórax
- d) Control clínico con Médico Supervisor de la CHLA-EP y médico de referencia.

Descartada la enfermedad TB se evaluará el resultado del PCT y el Médico Supervisor de la CHLA-EP determinará las pautas a seguir considerando: valor de la

PCT, evaluación del riesgo de contagio (ej: si el CI es bacilífero, grado de contacto, etc.) y la existencia en el contacto de factores de riesgo para desarrollar infección tuberculosa o enfermedad (ej: inmunodepresión, malnutrición, etc.).

De acuerdo a esta evaluación se determinará indicación de quimioprofilaxis (QPP o TITBL).

En el capítulo de *Tuberculosis en Pediatría* se abordará en forma más detallada el control de contactos en instituciones.

- Cribado de ITBL en grupos de riesgo.

El mismo estará indicado en todos los grupos de riesgo señalados en la tabla 2 y constará de una evaluación conjunta con PPD e IGRAs.

Tabla 2. Grupos de riesgo para ITBL:

INDIVIDUOS CON ALTO RIESGO DE PROGRESAR A TB ACTIVA EN LOS QUE LOS BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO SUPERAN EL RIESGO DE LOS EFECTOS ADVERSOS	
GRUPO DE RIESGO	RR (IC95%)
Infección por HIV	9.9 (8.7-11)
Adultos y niños en contacto con enfermos con TB pulmonar	6.1 (5.5-6.8)
RXTX anormal: infiltrado fibronodular apical ó Enfermos de Silicosis	5.2 (3.4-8.0)
Enfermos renales crónicos en Diálisis	2.4 (2.1-2.8)
Linfoma, Leucemia, Cáncer de cabeza y cuello	-----
Tratamiento con inhibidores TNF-alfa	2,2-22
Tratamiento con inmunosupresores y/o GCC sistémicos crónicos (≥ 15 mg/día ≥ 1 mes)	2.8 (1.7-4.6)
Trasplantados, Quimioterapia u otra condición inmunosupresora	-----

El resultado positivo de cualquiera de estas pruebas define el diagnóstico de ITBL y el tratamiento correspondiente con Isoniacida: 300 mg/día, 6 meses; en caso de pacientes que recibirán antiTNF alfa se administrará por 9 meses.

Bibliografía

- 1 - Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using the Quan-tiFERON®-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR 2005; 54 (No. RR-15)
- 2 - Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. The state University of New Jersey 2013, <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/targetedltbi>.
- 3 - U. Mack, G.B. Migliori, M. Sester, et al. Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009; 33: 956–973.
- 4 - Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. OMS, 2015.
- 5 - Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2002;38 (9):441-51.
- 6 - Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
- 7 - National Institute for Health and Care Excellence NICE guideline Published: 13 January 2016 nice.org.uk/guidance/ng33.
- 8 - Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Med Clin (Barc) 1999; 112: 151-156] (247).
- 9 - Moss et al, Tuberculosis in the homeless: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:460-4.
- 10 - Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Bibl Tuberc 1970;26:28-106.
- 11 - Pablos-Morales A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. Am J Public Health 1997;87:574-9.

- 12 - Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19-26.

- 13 - Loreto Carmona et al, Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patient Treated With Tumor Necrosis Antagonists, *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, Nro. 6, June 2005, pp 1766-1772.

Capítulo 7

TUBERCULOSIS Y VIH/SIDA: PAUTAS DE ATENCIÓN PARA 1ER NIVEL DE ATENCIÓN.

Dra. Susana Cabrera

Prof. Agregada Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Facultad de Medicina. UdelaR.

Responsable del Área Programática ITS-VIH/Sida. DIGESA.

Ministerio de Salud Pública. Uruguay.

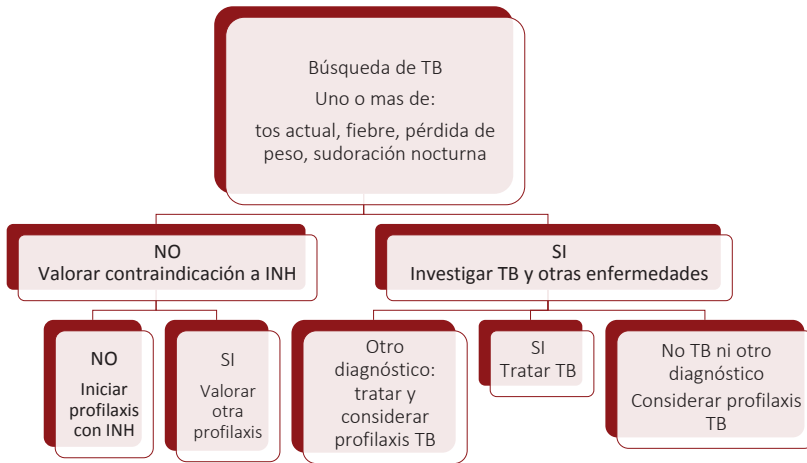
La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el principal factor de riesgo para la infección por el bacilo de Koch y para el desarrollo de tuberculosis activa (TB). Sí bien la forma de presentación en pacientes con VIH más frecuente sigue siendo la pulmonar, otras formas adquieren mayor relevancia y pueden presentarse incluso formas diseminadas, las que resultan de particular dificultad diagnóstica.

La tuberculosis es la causa de muerte de una de cada tres personas con VIH. A diferencia de la tuberculosis pulmonar en una persona sin VIH en la cual la sintomatología suele ser muy característica, los síntomas más importantes en una persona con VIH pueden limitarse a fiebre, tos reciente, pérdida de peso y/o diaforesis nocturna. La tos crónica y la hemoptisis son menos frecuentes porque hay menos cavitación, inflamación y compromiso endobronquial.

Esta mayor incidencia de TB justifica la realización de manera sistemática del screening clínico de TB, descartar una TB activa y evaluar la necesidad de quimioprofilaxis (QP) o tratamiento de la Infección Tuberculosa Latente (ITBL).

Se debe realizar detección o screening clínico de TB en la visita de evaluación basal y periódicamente en el seguimiento, según el siguiente algoritmo

Algoritmo 1. Tamizaje (screening) clínico de tuberculosis activa.



1 - En "Tuberculosis y situaciones especiales" (texto en elaboración) se desarrolla Tuberculosis y VIH/SIDA.

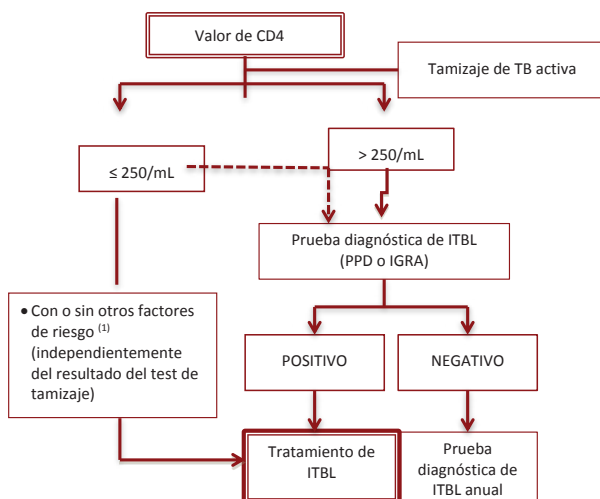
Cuadro 1. Evaluación inicial en paciente con sospecha de TB.

EN TODA PERSONA CON TOS ACTUAL, FIEBRE, SUDORACIÓN NOCTURNA Y/O PÉRDIDA DE PESO, REALIZAR:

- BACILOSCOPIÁS y/o GenXpert*
- RX DE TÓRAX
- PPD

*Actualmente se prefiere solicitar GenXpert como primera opción de estudio microbiológico por el mayor rendimiento diagnóstico respecto a la baciloscopia en personas con VIH. El GenXpert está disponible en el Laboratorio Bacteriológico de la CHLA-EP.

Algoritmo 2. Diagnóstico y tratamiento de ITBL en pacientes con VIH.



Aclaraciones. ⁽¹⁾ puede no realizarse tamizaje de ITBL.

Tabla 1. Regímenes de QP para pacientes con VIH

	Régimen	Comentarios
De elección	INH 300mg/día, lunes a sábado, 6 meses	Piridoxina (Vitamina B6) 50mg/día en alcoholistas, desnutridos, diabéticos
Alternativos	RIF 450mg/día (peso < 50kg) 600mg/día (peso > 50kg), lunes a sábado, 4 meses	En contactos con TB resistente a INH

Se deben evaluar los riesgos potenciales de toxicidad, la concomitancia de enfermedad hepática (co-infección VHB o VHC) aumenta la probabilidad de toxicidad hasta un 30%.

Tratamiento de TB en pacientes con VIH.

El tratamiento comparte los mismos principios, fármacos, y forma de administración que el tratamiento de la TB en las personas no infectadas por VIH. La fase intensiva se realiza por 2 meses en régimen de 4 fármacos.

Para la posología y duración de la fase de continuación con INH mas RFP, se debe considerar la localización de la enfermedad y el riesgo de recaída. Regímenes más prolongados en pacientes sin TARV son más efectivos, sin embargo el no inicio de TARV debería constituir una situación excepcional.

No parece haber diferencias en eficacia entre regímenes de tres veces a la semana o diarios en la fase de continuación, cuando se realiza bajo condiciones de DOT.

Para la fase de continuación, se recomienda:

- Preferir la posología 3 veces/semana o diaria (5 a 7 días) ya que existe evidencia de menor tasa de recaídas y de surgimiento de resistencia a drogas intratratamiento.
- En pacientes con TB pulmonar con bajo riesgo de recaída (sin cavitación, con cultivo negativo a los 2 meses de tratamiento, con CD4 > 100 cel/mL y bajo TARV) la fase de continuación puede realizarse por 4 meses, con dosis 3 veces/semana o diaria (5 a 7 días).
- En el resto de las presentaciones clínicas o con riesgo de recaídas se recomienda prolongar la fase de continuación al menos 7 meses, con dosis 3 veces/semana o diaria (5 a 7 días).

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como terapia preventiva asociada

El TMP-SMX reduce de manera significativa la mortalidad en pacientes con TB y VIH y se suma al efecto del TARV. Sin embargo no está claro este beneficio en pacientes con VIH con recuento de CD4 mayor a 200 cel/mL. En nuestro país, se recomienda su indicación en pacientes con TB y VIH donde se desconoce el nivel de CD4 o en aquellos con un valor \leq 200 cel/mL.

Tratamiento antirretroviral en pacientes con TB activa

El tratamiento antirretroviral (TARV) debe ser iniciado luego del anti TB, aunque el tiempo de inicio variará con la situación clínica e inmunológica del paciente. El TARV mejora el pronóstico de los pacientes con TB, especialmente en aquellos inmunodeprimidos, y mejora la respuesta al TARV.

En el caso de la meningoencefalitis tuberculosa la escasa evidencia que existe muestra mayor tasas de mortalidad y efectos adversos con el inicio temprano del TARV. En este caso se decidirá de acuerdo a la situación clínica, no siendo recomendable antes de las dos semanas, y en acuerdo con expertos.

De acuerdo al estado del conocimiento actual, en la tabla se muestra las recomendaciones de inicio de TARV en pacientes con VIH y TB según el valor de CD4.

Tabla 2. Recomendaciones para el tiempo de inicio de TARV según CD4

Recuento de CD4+ (cel/ μ L)	Inicio de TARV post inicio anti TB	Comentarios
≤ 50	2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Comenzar una vez comprobada la tolerancia Reduce riesgo de muerte y de progresión a SIDA Mayor riesgo de desarrollar SIRI
50-200	4 – 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Al mejorar la inmunidad contribuiría a mejorar la respuesta El inicio debe ser mas precoz en pacientes con repercusión general intensa y mas gravemente enfermos
> 200	8 – 12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Reduce las interacciones farmacológicas

Tabla 3. Tratamiento antirretroviral de primera línea en pacientes con TB.

Tratamiento		Dosis
De elección	TDF/FTC/EFV ⁽¹⁾	300mg/200mg día + 600mg día
Alternativo	AZT/3TC + EFV	300mg/150mg c/12hs + 600mg día
	TDF/FTC + NVP	300mg/200mg día + 200mg c/12hs
	AZT/3TC + NVP	300mg/150mg c/12hs + 200mg c/12hs
	TDF/FTC + RAL	300mg/200mg día + 800mg c/12hs
⁽¹⁾ TDF/FTC (tenofovir/emtricitabina) presentación co formulada análoga a la asociación TDF + 3TC (tenofovir + lamivudina)		

⁽¹⁾ Modificado de “Pautas de Atención a Personas con VIH en el Primer Nivel de Atención” MSP, 2016

PUNTOS CLAVE

- Siempre tener presente la TB tanto en la búsqueda sistemática de síntomas como en la evaluación de necesidad de terapia preventiva.
- Evaluar coinfecciones especialmente aquellas que implican mayor riesgo de hepatotoxicidad (VHB, VHC).
- Siempre debe iniciarse TARV en paciente VIH con TB.

Bibliografía

- 1 H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection of AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007; 369:2042-49
- 2 World Health Organization. Tuberculosis Diagnostics Xpert MTB/RIF Test. 2013. Disponible en: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/
- 3 Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Abdel Aziz M, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-76
- 4 Cabrera S, Medina J, Salaberryborda A, Librán M, González H, Savio E. Dificultad en el diagnóstico de tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y variables que determinan el inicio de un tratamiento empírico antituberculoso. *Rev Med Urug* 2007; 23: 164-72
- 5 Ayele HT, Mourik MSMv, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE* 2015; 10(11): e0142290.
- 6 Ahmad KF, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and metanalysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1154-63
- 7 Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 2015; 163:32-39.
- 8 Wang J-Y, Sun H-Y, Wang J-T, Hung C-C, Yu M-C, Lee C-H, Lee L-N. Nine- to twelve-month anti-tuberculosis treatment is associated with a lower recurrence rate than 6-9 month treatment in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: a retrospective population-based cohort study in Taiwan. *PLoS ONE* 2015; 10(12):e0144136.
- 9 Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, Mwinga A, Darbyshire JH, Zumla A. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337:a257.
- 10 Marks DJ, Dheda K, Dawson R, Ainslie G, Miller RF. Adverse events to anti-tuberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *Int J STD AIDS* 2009; 20:339-345

Capítulo 8

ANEXOS

8.1 DROGAS ANTITUBERCULOSAS

Dra. Mariela Contrera.

Jefa del Programa de Tuberculosis.

CHLA-EP.

Clasificación de los fármacos antituberculosos.

Clásicamente, se ha clasificado a los fármacos antituberculosos como **drogas de primera línea y de segunda línea**, pero en la actualidad se utiliza una clasificación en 5 grupos basada en la efectividad conocida de las drogas, la disponibilidad, la forma de administración y los costos de las mismas (ver página 42).

A continuación se describen los distintos aspectos farmacocinéticos, mecanismo de acción, dosis, efectos adversos e interacciones medicamentosas de las drogas más frecuentes usadas en nuestro país. Los fármacos utilizados para TB MDR se describirán en las “Guías para manejo de TB en situaciones especiales”.

ISONIAZIDA (H)

Es la droga antituberculosa más ampliamente utilizada, de menor costo y con la R constituye el núcleo del tratamiento antituberculoso. Se puede considerar que es específica para *M. Tuberculosis* ya que no tiene acción sobre otros microorganismos, incluso otras mycobacterias con excepción de *M. Kansasi*

Mecanismo de acción: bloquea la síntesis de ácidos micólicos, principales constituyentes de la pared bacteriana. Actúa principalmente sobre la población de bacilos extracelulares en multiplicación activa (población A), lo cual explica su acción bactericida potente. Por esta propiedad, se destaca su rol al inicio del tratamiento, evitando la progresión de las lesiones tuberculosas y la transmisión de la enfermedad.

Farmacocinética: la absorción a nivel intestinal es completa y alcanza una concentración pico en la sangre entre 1 y 2 horas luego de su administración. Se elimina en un 95% por la orina en las primeras 24 horas.

Las ingestas copiosas pueden reducir entre 30 y 50% su absorción. La metabolización hepática es por acetilación, existiendo acetiladores rápidos y lentos, condición genéticamente determinada que no tiene mayor significación en la efectividad de la droga, pero si en potenciales efectos tóxicos. .

Dosis adultos.-Fase Intensiva de tratamiento: 4-6 mg/kg/día; dosis habitual: 300 mg/d.

-Fase Intermitente, 3 veces/semana: 10 mg/kg/d (8-12 mg/kg/d), dosis habitual: 600 mg/d.

Dosis niños: - Fase Intensiva de tratamiento: 7-15 mg/Kg/día, máximo 300 mg/día. El límite superior del rango de la dosis de H se aplica para niños pequeños; el límite inferior del rango de la dosis es más apropiado para niños mayores.

- Fase Intermitente, 3 veces por semana: 10 mg/kg/d (8-12 mg/Kg/d), no siendo conveniente sobrepasar la dosis de 600 mg/día.

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a la droga, enfermedad hepática descompensada.

Efectos adversos – Hepatotoxicidad. Se destaca la repercusión sobre el hígado que puede tratarse de una toxicidad leve hasta una hepatitis aguda. La hepatotoxicidad leve se manifiesta en 10–20% de los pacientes con elevación de transaminasas (TGP) sin traducción clínica. Esta entidad es autolimitada y de buen pronóstico.

La hepatitis tóxica, por lo general se observa en la asociación con otras drogas antituberculosas y es poco frecuente (1-10%). Clínica e histopatológicamente es similar a la hepatitis viral. En 50% de los casos ocurre en los 2 primeros meses y es excepcionalmente potencialmente fatal (0,1% de los casos). Se considera que se debe a un metabolito (Hidrazina) que es inducible por la R, lo cual explica el mayor potencial hepatotóxico al asociarse ambas drogas.

La frecuencia de afectación hepática se asocia en forma significativa con la edad (es muy baja por debajo de 35 años) y la ingesta de alcohol.

Neurológicos. Neuropatía periférica de tipo sensitiva, principalmente en personas con factores favorecedores (diabéticos, alcoholistas, embarazadas, desnutridos, insuficiencia renal). Se puede prevenir con dosis bajas de PIRIDOXINA: 10-25 mg/d. En forma menos frecuente se puede observar efectos a nivel SNC: euforia, excitación insomnio y en pacientes epilépticos: crisis convulsivas.

Reacciones de hipersensibilidad: poco frecuentes y por lo general leves: prurito, eritema, erupciones.

Interacciones – incrementa los niveles y la toxicidad de hidantoínas, y carbamazepina.

RIFAMPICINA (R)

Es un derivado semisintético de la Rifamicina, con un amplio espectro de acción frente a gérmenes gram positivos (*S. aureus*) y gram negativos. Es una droga básica en el esquema actual de tratamiento y su introducción permitió la utilización de los esquemas acortados actuales.

Mecanismo de acción. El principal blanco de la R son los bacilos que se reproducen intermitentemente en las lesiones con bajo contenido de oxígeno (Población B). La R expuesta por cortos períodos de tiempo a la población bacilar tiene la capacidad de inhibir la multiplicación de los bacilos que retoman actividad metabólica, siendo esta propiedad la que le otorga su capacidad esterilizante.

Farmacocinética. La absorción se puede retardar por las comidas y reducir así el pico sérico de concentración sérica (habitualmente 1.5 a 2 horas). La vida media de eliminación es de 3-4 horas, principalmente por las heces (60-65%) y el resto por la orina.

Dosis adultos- Fase Intensiva de tratamiento: 10 mg/Kg/d (8-12 mg). En adultos la dosis estándar es 600 mg/día para las personas que pesan ≥ 50 kg o 450 mg/día si el peso es < 50 kg.

- **Fase Intermitente de tratamiento:** 10 mg/Kg/d 3 veces/semana, (8-12 mg) dosis máxima: 600 mg/día.

Dosis niños - Fase Intensiva de tratamiento: 15 mg/Kg/d (10-20 mg), dosis máxima 600 mg/día.

- **Fase Intermitente de tratamiento:** 10 mg/Kg/d, (8-12 mg), 3 veces/semana, dosis máxima: 600 mg/día.

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a las rifamicinas. Hepatopatía descompensada.

Efectos Adversos – Coloración rojo-naranja de distintos humores: orina, lágrimas y de lentes de contacto

Intolerancia digestiva (poco frecuentes): náuseas, anorexia y dolor abdominal.

Reacciones de hipersensibilidad. Prurito, enrojecimiento de la piel con o sin rash cutáneo en los primeros días de tratamiento; se han descrito formas graves como Síndrome de Steven Johnson y Síndrome de DRESS.

Hepatotoxicidad. Se puede traducir como una ictericia asintomática, sin daño hepático, de base funcional y autolimitada hasta una hepatitis aguda. El mecanismo de toxicidad hepática propuesto es una alteración en la captación hepática de sales bilires y bilirrubina que modifica la excreción de las mismas, llevando a una colestasis.

La hepatitis tóxica vinculada a R es de aparición precoz y es más frecuente que la producida por Isoniacida.

Síndrome flu-like.

Consiste en episodios de fiebre, cefalea, artralgias y mialgias, y en ocasiones rinorrea. El Síndrome flu-like está vinculado a la administración intermitente de Rifampicina y aparece horas después de la administración de la droga y se resuelve espontáneamente.

En ocasiones precede a la instalación de reacciones inmunológicas más severas (hemólisis, insuficiencia renal, etc).

El tratamiento consiste en la administración de paracetamol, corticoides y pasar a un esquema diario de tratamiento antituberculoso.

Se han descrito otros efectos adversos poco frecuentes pero potencialmente severos de origen inmunológico asociados a la R:

- con manifestaciones a nivel hematológico (trombocitopenia, anemia hemolítica)
- manifestaciones renales: nefritis intersticial, glomerulopatía y en casos excepcionales insuficiencia renal.
- manifestaciones sistémicas múltiples: rash, artralgias, anemia, plaquetopenia, afectación hepática, renal.

Interacciones farmacológicas- La R presenta un número elevado de las mismas que se detallan en la sección correspondiente a Efectos adversos.

Pirazinamida (Z)

Es una de las primeras drogas antituberculosas conocidas, se destaca su capacidad de actuar a pH ácido, sobre la población de bacilos intracelulares (Población C), lo cual le otorga capacidad esterilizadora. Esta propiedad que comparte con la R permitió confeccionar los tratamientos acortados que conocemos actualmente.

Su mecanismo de acción es específico contra *M. Tuberculosis* y consiste en la interferencia del metabolismo de la nicotinamida.

Farmacocinética. La Z se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, alcanzando la concentración pico a las 2 horas. Posee una buena penetración tisular y celular, incluso en el líquido céfalo-raquídeo

Se metaboliza en el hígado en ácido pirazinoico y se elimina por la orina en un 70%, por lo cual debe ajustarse en los casos de insuficiencia renal avanzada (Estadio IV-V) y en los pacientes en hemodiálisis debe administrarse post-díálisis.

Dosis – adultos: 25-35 mg/kg/día. En los adultos, en los regímenes estándar se administran 1500 mg a quienes pesan < 60 kg y 2000 mg a aquellos cuyo peso es \geq a 60 kg.

Niños: 35 mg/Kg/d (30-40 mg/Kg/d).

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a la droga. Deterioro hepático severo.

Efectos adversos – La toxicidad hepática de Z es infrecuente a las dosis recomendadas actualmente, pero de existir puede ocasionar cuadros graves, habiéndose descrito casos de hepatitis fulminante.

La interferencia de la secreción de ácido úrico en los túbulos renales por su metabolito activo determina con frecuencia hiperuricemia que solamente se trata si es sintomática (artralgias) con aspirina u otros anti-inflamatorios no esteroides. Otros efectos adversos pueden ser intolerancia digestiva, reacciones cutáneas y fotosensibilidad.

Etambutol (E)

Es un compuesto sintético, bacteriostático y cuyo rol fundamental es prevenir la resistencia a H y R.

Es la cuarta droga de elección en los esquemas de tratamiento primario en los países donde la resistencia primaria a H es $\geq 4\%$. Uruguay presenta una tasa menor de resistencia, pero en el año 2011 se incorpora el E como cuarta droga al esquema de tratamiento existente siguiendo las recomendaciones internacionales que advertían sobre el aumento progresivo de resistencia a la H en el mundo.

El objetivo principal es evitar la multiplicación de poblaciones bacilares resistentes a la H en la primera fase del tratamiento. De esta forma también se disminuye la posibilidad de realizar una monoterapia encubierta al pasar a la segunda fase de tratamiento con el potencial riesgo de amplificar resistencias.

El mecanismo de acción es inhibir la síntesis de un componente de la pared celular micobacteriana, el arabinogalactan (derivado de los ácidos micólicos), e incrementar la actividad de los fármacos lipofílicos como rifampicina y quinolonas.

Farmacocinética- El E se absorbe bien en el tracto intestinal, se excreta en parte por las heces y en gran proporción (80%) por la orina sin cambios. En casos de insuficiencia renal avanzada (estadio IV-V) se debe aumentar el intervalo de administración y en pacientes en hemodiálisis se debe administrar posterior a la misma.

Dosis – 15 mg/kg/día (15-20 mg/Kg/d); en la práctica se sugiere no sobrepasar 1200 mg/d

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida, neuritis óptica pre-existente de cualquier etiología.

Efectos adversos - La hipersensibilidad es rara. La neuritis retrobulbar es el efecto adverso más común; produce discromatopsia y una pérdida de la agudeza visual, que puede excepcionalmente ser severa. Esta reacción es dosis-dependiente y aumenta su frecuencia cuando se utiliza el E a dosis mayores de 20mg/Kg/día y por períodos prolongados.

Los pacientes deben estar advertidos de estos efectos para notificarlos oportunamente y en aquellos en los que se va a indicar E por períodos mayores de 2 meses o con insuficiencia renal se deben realizar controles oftalmológicos periódicos.

El E clásicamente no se indicaba en niños por la dificultad para advertir las alteraciones visuales. Sin embargo, esta indicación está en revisión actualmente debido al perfil de seguridad observado en diferentes estudios; en caso de la TB oséa y del SNC en niños se utiliza E (ver capítulo de Tratamiento de TB).

AMINOGLUCÓSIDOS

Streptomycin, Amikacin and Kanamycin.

Los aminoglucósidos tienen un acción bactericida, actuando sobre los bacilos extracelulares en multiplicación activa; la desventajas de este grupo son la vía parenteral de administración y sus efectos tóxicos.

La **Estreptomicina (S)** fue la primera droga específica eficaz contra *M. Tuberculosis* y fue un constituyente fundamental de los esquemas terapéuticos por años.

En la actualidad, esta relegada en su uso por la vía de administración que requiere y por la resistencia primaria significativa que se observa, producto del uso extensivo de la misma por decenios. En nuestro país se continúa utilizando en casos en los que no se puede indicar las drogas del 1° grupo por presencia de reacciones adversas severas a los fármacos del 1° Grupo (ejemplo: Hepatotoxicidad); en otros países con mayores tasas de resistencia se utiliza en los esquemas de re-tratamiento.

Farmacocinética- se excreta sin cambios por vía renal; en Insuficiencia Renal Crónica (IRC) avanzada (estadio IV y V) se debe ajustar la dosis..

Atraviesa escasamente la barrera hematoencefálica, excepto si las mismas están inflamadas, alcanzando de todas formas escasa concentración en LCR; atraviesa la placenta y se puede utilizar durante la lactancia.

Dosis- 10 mg/Kg/día en adultos (dosis máxima: 1g/d) I.M; si es necesario usar S luego de la fase intensiva, se puede administrar 2 a 3 veces/semana.

En individuos \geq de 60 años: 10 mg/Kg/día (dosis máxima: 750 mg).

En IRC (estadio IV y V): 12-15 mg/Kg/día 3 veces/semana; en enfermos en hemodiálisis se debe administrar posterior a la misma

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son el daño vestibular y la nefrotoxicidad. Estos efectos son dosis-dependiente y aumentan con la edad.

Las alteraciones del equilibrio son las observadas con mayor frecuencia y pueden ser invalidantes.

En relación a los otros Aminoglucósidos la S es más ototóxica aunque menos nefrotóxica.

AmiKacina (Am) - dosis: 15 mg/kg/día en una única dosis (habitualmente dosis máxima 1g/día) I.V o I.M.

\geq 60 años: 10 mg/Kg/día (dosis máxima habitual: 750 mg/día); ajustar dosis en IRC (igual que S)

Kanamicina (Km)- dosis: 15 mg/Kg/día en una única dosis (habitualmente 1g/día) I.M o I.V; \geq 60 años: 10 mg/Kg/día (dosis máxima habitual: 750 mg/día); ajustar dosis en IRC (igual que S).

FLUORQUINOLONAS (Fq)-

Las drogas de este grupo eficaces contra *M. Tuberculosis* son: Levofloxacin, Moxifloxacin y Ofloxacin. Poseen actividad bactericida y si bien puede existir resistencia cruzada entre ellas por lo general no es total.

Lefloxacin (Lf)- dosis adultos: 10-15 mg/kg/día (dosis habitual: 750-1000 mg/d) en una única dosis; V.O o I.V.; en IRC avanzada: 750-1000 mg 3 veces/semana.

Moxifloxacin (Mx)- dosis adultos: 400 mg/día, V.O o I.V. No es necesario ajustar en IRC.

BANCO DE DROGAS - LABORATORIO CALMETTE. CHLA-EP

Nivel Central de Almacenamiento y Distribución de los Medicamentos Antituberculosos del PNT.

1) PRESENTACIONES DE DROGAS ANTITUBERCULOSAS DISPONIBLES EN NUESTRO PAÍS.

DROGAS de 1° LÍNEA

FÁRMACO	PRESENTACIÓN
Isoniacida 100 mg,	Blister x 10 comprimidos
Isoniacida 300 mg.	Blister x 28 comprimidos
Rifampicina 150 mg.	Blister x 10 cápsulas
Rifampicina 300 mg.	Blister x 10 cápsulas
Rifampicina 2 g./100ml.	Jarabe- Frasco x 50 ml.
Rifampicina 600 mg. IV.	Polvo cristalino para inyección -Fco ampolla
Etambutol 400 mg.	Blister x 28 comprimidos
Pirazinamida 400 mg.	Blister x 28 comprimidos
Estreptomcina 1g,	Polvo para inyección - vial
PRIMERA LÍNEA - Dosis Fijas Combinadas	
FÁRMACO	PRESENTACIÓN
Rifampicina 75 mg. + Isoniacida 50 mg.	Blister x 28 comprimidos - <u>Dispersables</u>
Rifampicina 75 mg. + Isoniacida 50 mg. + Pirazinamida 150 mg.	Blister x 28 comprimidos - <u>Dispersables</u>
Rifampicina 150 mg. + Isoniacida 75 mg.	Blister x 28 comprimidos
Rifampicina 150 mg. + Isoniacida 150 mg.	Blister x 28 comprimidos
Rifampicina 150 + Isoniacida 75 + Pirazinamida 400 mg. + Etambutol 275 mg.	Blister x 28 comprimidos

DROGAS de SEGUNDA LÍNEA

FÁRMACO	PRESENTACIÓN
Levofloxacina 500 mg.	Blister x 10 comprimidos
Cicloserina 250 mg.	Blister x 10 cápsulas
Clofazimina 100 mg.	Blister x 10 cápsulas
Etionamida 250 mg.	Blister x 10 comprimidos
Protionamida 250 mg.	Blister x 10 comprimidos
Moxifloxacina 400 mg.	Blister x 10 comprimidos
Kanamicina 1g./4 ml.	Solución inyectable - Ampolla

2) FUNCIONES del BANCO de DROGAS-CHLA-EP.

- ✓ Colaboración activa con el Dpto. de Tuberculosis en la selección, cuantificación y adquisición de los distintos fármacos Antituberculosos.
- ✓ Almacenamiento y distribución de todos los fármacos del Programa a todos los Centros Periféricos del país y a Instituciones Públicas y Privadas de Montevideo.
- ✓ Promoción de las Buenas Prácticas de Almacenamiento para mantener y garantizar la calidad, conservación y cuidado de los medicamentos.
- ✓ Promoción de las Buenas Prácticas de Dispensación para asegurar que el medicamento correcto sea entregado al usuario indicado en la dosis adecuada. Dispensación segura y eficaz.
- ✓ Promoción de un riguroso control de inventario para mantener un stock ininterrumpido.
- ✓ Registro de las prestaciones farmacéuticas para facilitar la obtención de datos estadísticos y contribuir con mejoras para el Programa.

Bibliografía

- 1 Caminero J. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencia. *Med.Clín (Barc)* 2010; 134(4):173-18.
- 2 WHO. Treatment of Tuberculosis Guidelines. Fourth edition, 2010
- 3 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis: Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis, 2009.
- 4 Victorino Farga José Caminero Tuberculosis 3° edición Mediterraneo Ltda 2011
- 5 García Rodríguez J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Cín* 2008; 69 (1): 21-28.
- 6 Altet M, Vidal R, Casals M et al. Monitoring changes in anti-tuberculosis treatment: Associated factors determined at the time of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17 (11):1435-41
- 7 Aguayo M, Rodríguez J. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Enf Respir* 2011; 27:53-57.
- 8 Sharma Sk, Singla R, Sarda P et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 833-9.
- 9 Nice, Tuberculosis, Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Issue date: March 2011.
10. Normas Nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. CHLAEP, Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. 2006.

8.2 PAUTAS PARA EL MANEJO DE LAS MUESTRAS DE LABORATORIO

Dra. Cecilia Coitinho.

Jefa del Laboratorio Bacteriológico.

CHLA-EP.

Guía Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis

Pautas para Recolección y Envío de Muestras. Transporte. Puntos de Recepción. Técnicas. Informes de Resultados.

Este anexo tiene como objetivo presentar una guía destinada a todo el Personal de Salud que necesite actuar en la recolección de muestras y solicitud de pedidos bacteriológicos que se deriven al Laboratorio de CHLA-EP.

IMPORTANCIA DE LA TOMA DE MUESTRA

Las técnicas bacteriológicas confirman el diagnóstico de tuberculosis. Para obtener resultados confiables que contribuyan a mejorar la calidad asistencial es imprescindible recibir muestras de calidad y cantidad adecuadas y correctamente identificadas.

“Un examen de laboratorio es tan bueno, como buena es la muestra que se envía.”

El estudio bacteriológico de un proceso infeccioso comienza con la recolección de la muestra y su envío en condiciones apropiadas para la realización de las técnicas correspondientes.

La mejor muestra es la más representativa del lugar de la infección. Su recolección implica maniobras sencillas (recolección de esputos) o técnicas complejas (lavado bronquial por fibrobroncoscopia), biopsias, etc.

Una vez extraída la muestra, se deberá envasar, identificar correctamente y acondicionar para su envío.

IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Identificar correctamente una muestra es de máxima importancia. Consta de 2 partes:

- a) La solicitud de pedido de estudio (o boleta de pedido), la cual debe:
 - Ser llenada en forma completa
 - Verificar que los datos sean correctos
- b) La muestra (pote o tubo), debe ser etiquetada en forma segura para su identificación.

La etiqueta se aplicará en el cuerpo del envase, NO en la tapa.

El Dpto. de Laboratorio identifica los pacientes por el número de Cédula de Identidad, por lo que se debe poner especial cuidado en la información de este dato. Los apellidos, nombres y fecha de nacimiento son imprescindibles para obtener una identificación inequívoca, en algunas situaciones con estos datos se crea una identificación (Autogenerado) en casos de indocumentados o extranjeros.

A diferencia de otras infecciones que afectan a un órgano en particular; la tuberculosis se localiza en el pulmón en el 85 % de los casos, sin embargo puede prácticamente afectar a casi todos los órganos, por ende en estas formas extrapulmonares se podrán analizar distintos fluidos corporales y/o muestras biológicas, en la búsqueda de su confirmación diagnóstica.

MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las muestras que se reciben para su estudio son variadas. Algunas de las más frecuentes son:

- Expectorcación
- Secreciones bronquiales obtenidas de diversas maneras
- Líquido Céfal- Raquídeo
- Piezas de exéresis quirúrgica
- Biopsias (hepática , ósea , pulmonar , pleural, etc.).
- Líquidos de Punción
- Líquido pleural , pericárdico, peritoneal, articular
- Abscesos
- Orina
- Sangre
- Médula ósea
- Semen
- Lavado Gástrico (LG)

Observamos así que es muy diverso el tipo de muestras que podemos recibir.

MUESTRAS DE EXPECTORACIÓN

La expectorcación es la muestra más representativa y de mejor rendimiento para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Debe intentarse recogerla en cantidad y calidad adecuada.

Existen dos formas de recolección:

- Recolección presencial: es la recolección que se realiza cuando el paciente concurre a la consulta y la efectúa luego de ser instruido por un funcionario responsable y entrenado con ese fin.

Se recomendará al paciente que:

Realice una inspiración profunda, que retenga el aire en sus pulmones por un instante y luego lo expulse con un esfuerzo de tos.

Se coloque en un lugar abierto, bien ventilado, separado del ambiente general, en lo posible al aire libre.

Expectore con el pote cerca de la boca, tratando de no mojar la parte exterior del mismo.

Recoja las secreciones bronquiales (“flemas” o “catarro”) producto del esfuerzo de la tos.

- Muestras en domicilio

Si la muestra va a ser obtenida por el paciente en su domicilio, se le entregarán dos potes y se le darán instrucciones, destacando:

Recoger la expectoración preferentemente en las primeras horas de la mañana, previo cepillado bucal.

Toser varias veces en distintos momentos (ya que a veces la mayor cantidad de expectoración puede no coincidir con las horas matinales).

Toser y expectorar en lugar apartado y aireado

Toser en posición acostada, boca abajo, con la cabeza fuera de la cama.

Cerrar el pote por enroscado de la tapa y no por presión.

Evitar mojar el pote en su parte externa.

Llevar la muestra al establecimiento de salud lo más pronto posible, guardar en heladera, si se va a recolectar durante dos días.

- Para obtener una buena muestra, quien esté a cargo debe hablar con el paciente en lenguaje sencillo, procurando obtener la máxima colaboración, destacando la importancia del examen y de su correcta recolección.

El personal de Salud controlará la cantidad y calidad de los esputos observando el pote a trasluz, SIN ABRIRLO (al abrir el pote pueden generarse aerosoles infecciosos con riesgos para el operador). Si se observa que la muestra es saliva, o MUY ESCASA es preferible desechar la muestra y solicitar otra.

Un correcto cerrado del pote, para evitar derrame de la muestra, con cierre de tapa de rosca, es fundamental. En caso de contaminación externa del pote, se procederá a limpiarlo con un algodón impregnado en solución de hipoclorito de sodio o alcohol yodado. Esta medida se recomienda realizarla en todos los casos, aunque en apariencia no exista evidencia de contaminación. El pote se coloca dentro de una bolsita plástica. Luego de realizado este procedimiento el funcionario se lavará las manos con agua y jabón.

- MUESTRAS DE SECRECIONES BRONQUIALES

Se enviarán en recipientes estériles.

- MUESTRAS DE LÍQUIDO CEFALO-RAQUIDEO (LCR)

Se envía en tubo estéril, el volumen mínimo ideal es 3 mL .

- PIEZAS de EXERESIS QUIRÚRGICA - BIOPSIAS.

Las piezas quirúrgicas para estudio bacteriológico se envían en frasco con Suero Fisiológico o Agua Destilada estéril.

- LIQUIDOS DE PUNCIÓN

Los líquidos biológicos o abscesos se remitirán en frascos o tubos estériles con tapa de rosca para asegurar el cierre hermético.

- LIQUIDOS DE DERRAMES SEROSOS

- Estudio bacteriológico

Se extraerán en condiciones de esterilidad 5 mL de muestra (óptimo) y se enviarán al laboratorio en tubos estériles con cierre hermético.

- Determinación de ADA (adenosina deaminasa)

Introducir aproximadamente 2 mL de líquido extraído en un tubo estéril de plástico de tapa rosca y asegurar el cierre hermético.

Colocar el tubo dentro de otro, el cual funcionará como cubierta de seguridad de una muestra potencialmente infecciosa

Enviar la muestra de inmediato o guardarla al frío (NO CONGELAR) hasta su envío. En lo posible, realizar el transporte utilizando cadena de frío.

El Dpto. de Laboratorio de CHLA-EP brinda un sobre de envío el cual contiene un tubo de recolección con las instrucciones de recolección y la solicitud de pedido que debe ser completada (diagnóstico diferencial) por el médico. (disponible para descargar en www.chlaep.org.uy)

- MUESTRAS DE ORINA

Se tomarán 3 muestras en 3 días sucesivos.

Se recogerán con la primera orina de la mañana en frascos estériles.

Antes de orinar lavar bien la región genital con abundante agua, hervida varias veces

Descartar el primer chorro (orinando fuera del frasco) y luego recoger el resto de la orina evitando mojar el exterior del pote de recolección.

Cerrar rápidamente el frasco y entregar la muestra de inmediato; si esto no es posible, colocarla en la heladera hasta su envío

SANGRE Y MÉDULA ÓSEA

Se obtendrán, de preferencia, 3 muestras de sangre venosa en días sucesivos. La cantidad óptima es entre 3 y 5 mL por extracción.

La extracción de sangre se realiza con las precauciones habituales que se toman para realizar un hemocultivo, y se recolecta en tubos con heparina. Otros anticoagulantes tienen acción inhibitoria para el desarrollo de las micobacterias.

El material obtenido por mielograma se envía en tubo con heparina.

Por tratarse de materiales potencialmente muy infecciosos debe realizarse el transporte colocando siempre el tubo de extracción dentro del otro que oficiará de envase de seguridad biológica.

- LAVADO GÁSTRICO (LG).

El LG es un método de obtención de secreciones que ha sido superado; de bajo rendimiento aun realizado en correctas condiciones, su rendimiento es nulo cuando no se respetan las indicaciones para su extracción y envío. Es un método de menor utilidad práctica ya que para poder realizarlo en buena forma es necesario contar con material apropiado y se deben observar ciertas precauciones. Está destinado a personas que degluten sus secreciones bronquiales (niños, adultos que no saben expectorar o enfermos con alteraciones psico-neurológicas).

En la actualidad es preferible sustituirlo por la obtención de secreciones bronquiales por fibrobroncoscopia. La presencia de micobacterias no patógenas en contenido gástrico hace que el valor del examen directo sea muy relativo.

TRANSPORTE

El transporte debe ser seguro, rápido a efectos de evitar: la contaminación de las muestras, derrames, sobretodo en muestras de difícil obtención en las que solicitar nueva muestra es prácticamente imposible (por ej. un líquido pericárdico).

Todas las muestras deben ser incluidas en un envase o recipiente contenedor secundario que puede ser un tubo Falcon o el que cada lugar disponga, más grande, de material resistente por razones de bioseguridad en el transporte.

Los envases de expectoración o de orinas pueden ser introducidos dentro de bolsas plásticas y como contenedor terciario las cajas.

Conservar las muestras en la heladera entre 2 °C Y 6°C hasta su envío al Laboratorio.

En verano es conveniente utilizar refrigerantes en las cajas ya que la contaminación aumenta debido a la temperatura.

Puntos de recepción de muestras

En todos los Centros Periféricos de CHLA-EP que funcionan en nuestro país en el horario de 8 a 13 horas.

TÉCNICAS O LISTA DE EXÁMENES

Examen directo o baciloscopía

Cultivos en medio sólido

Cultivos Automatizados en medio líquido

Identificación

Pruebas de sensibilidad

Determinación de adenosín desaminasa (ADA)

Técnicas Moleculares

GENE X- PERT MTB/RIF Y CULTIVOS LÍQUIDOS MGIT

Razones de costo y capacidad de procesamiento de las muestras determinaron elaborar criterios para realizar esas técnicas a los grupos poblacionales que más lo necesitan

Criterios para realizar cultivo automatizado

- muestras provenientes de pacientes hasta 14 años de edad
- muestras de control de 4^o mes o más con directo positivo,
- muestras provenientes de sitios estériles y/o muestras consideradas críticas como biopsias, líquidos biológicos, punciones.
- sangre y médula ósea (hemo y mielocultivo respectivamente)
- muestras de pacientes con recaídas o abandonos del tratamiento
- solicitado por el médico tratante con dato clínico justificado

Criterios para realizar Gene X-Pert MTB/RIF

- pacientes HIV y/o Sida
- líquido cefalorraquídeo
- pacientes internados en Unidades de Cuidado Intensivo
- lavados gástricos con examen directo positivo
- solicitado por el médico tratante con dato clínico justificado

CLASIFICACIÓN DE MUESTRAS

- Recolección de muestras para diagnóstico de TB pulmonar.

Para diagnóstico se solicita el envío de dos muestras al laboratorio de CHLA-EP siguiendo las recomendaciones anteriores sobre toma de muestras de expectoración.

Se recomienda el envío de muestras adicionales para estudio directo (baciloscopia) en los laboratorios en las que el paciente consulta para contribuir a disminuir el tiempo de diagnóstico.

- Recolección de muestras para pesquisa bacteriológica (búsqueda de casos)

Se enviará una muestra de expectoración, correctamente identificada. La muestra se tomará en el mismo momento del contacto con el paciente; en forma presencial.

Las muestras deberán tomarse en el Centro Periférico de CHLA-EP, u otro Centro asistencial.

- Re-tratamiento

En caso de tratarse de una RECAÍDA, fracaso de tratamiento o un caso de abandono de tratamiento con bacteriología positiva que retoma contacto con el Programa, se solicitará una serie de dos muestras.

- Control de tratamiento

Se tomarán muestras de expectoración al final del 2°, 4° y 6° mes de tratamiento.

El Laboratorio en todos los casos, procesará las muestras con DIRECTO y CULTIVO.

INFORMES DE RESULTADOS

Esta etapa es considerada importante y compleja. El laboratorio recibe muestras de todo el país, del sector público y privado. La comunicación en la mayoría de los casos se realiza entre el laboratorio y los Centros Periféricos.

Se envían por mail, fax, correspondencia, a los Centros Periféricos de los que proceden las muestras. Cuando se obtiene un resultado positivo el Laboratorio se comunica con los CP para informar y el personal del CP se contacta rápidamente con el paciente y/o el médico tratante.

Cuando son pacientes del Sector Privado de la Salud el personal de CHLA-EP de la Oficina Interinstitucional lleva personalmente el informe escrito. (no excluye el mail y fax)

Las instituciones deben enviar con la frecuencia estimada necesaria personal para que retire los resultados al CP FOCOS.

Todos los CP del país brindan atención de 8 a 13 hs en la recepción de muestras y entrega de resultados.

Se puede acceder a la página institucional para obtener más información: **www.chlaep.org.uy**, así como comunicarse con **laboratorio@chlaep.org.uy** en caso de consultas.

8.3 SERVICIOS CHLA-EP

MONTEVIDEO

UNIDAD DE VIGILANCIA Y GRUPOS DE RIESGO

18 de Julio 2175
L. a V. 8:00 a 13:30 hs.
2409 0857
vigilanciagr@chlaep.org.com

C.P. PEREIRA ROSSELL

Boulevard Artigas 1550
L. a V. 8:00 a 13:00 hs.
2709 8794
cp4pereirarossell@gmail.com

C.P. CLÍNICAS

Av. Italia s/n - Hosp. de Clínicas
L. a V. 8:00 a 13:30 hs.
2484 3695
cp.clinicas@hotmail.com

C.P. MACIEL

Guaraní s/n entre 25 de mayo y Washington - Hosp. Maciel
L. a V. 8:00 a 13:30 hs.
2915 3000 - INT: 2113
cpmaciel2010@hotmail.com

C.P. PASTEUR

José Cabrera s/n esq. Larravide - Hosp. Pasteur
L. a V. 7:30 a 13:30 hs.
2507 2467
dispensariopasteur@gmail.com

C.P. SAINT BOIS

Camino Fauquet 6358. Hosp. Colonia Saint Bois. Policlínica N°3
L. a V. 7:00 a 14.00 hs.
2323 5216
chla.saintbois@asse.com.uy

C. P. CERRO

Av. Santín Carlos Rossi esq. Haití
L. a V. 7:30 a 13:30 hs.
2315 4031
cpcerro1@hotmail.com

C.P. ESPAÑOL

Ceibal s/n entre Rocha y Pando - Hosp. Español
L. a J. 8:00 a 16:00 hs. y V. 8:00 a 13:30 hs
2201 9404
cpespanol15@gmail.com

Centro Salud Sayago

Ariel 5018
L. a V. 8:30 a 13: hs. (excepto 1er. Martes de c/mes)
2357 9145

Centro Salud Unión

Vicenza 2815
L. a V. 8:30 a 13:00 hs.(excepto 2do. Y 3er. Jueves de c/mes)
2514 8263

Centro Salud J. del Hipódromo

Malinas 3345
L. a V. 8:30 a 13:00 hs.
2514 0686

Centro Salud Piedras Blancas

Cap. Tula 4145
L. a V. 8:30 a 13:00 hs. (excepto los Miércoles)
2222 4901

Centro Salud Dr. Giordano

San Martín 3797
L.a V. 8:30 a 13:00 hs.(excepto 1er. Miércoles y 1er. Viernes de c/més)
2215 3270

Policlínica - Los Ángeles (UDELAR-IMM)

Los Angeles N°5340
L. a V. 8:00 a 12:00
2226 0359

Policlínica- Casavalle (IMM)

Leandro Gómez esq. Martirene
L. a V. 8:00 a 14:00
2215 36 16

ARTIGAS

C.P. Artigas

Eduardo M. Castro s/n esq. Gral. Rivera
L. a V. 7:00 a 14:00 hs
4772 7043
cpartigas01@hotmail.com

Sub C.P. Bella Unión

Treinta y Tres s/n entre Atilio Ferrandis y Rivera
L. a V. 8:00 a 14:00 hs.
4779 5494
subcpbellaunion@hotmail.com

CANELONES

C.P. Canelones

Dr. Gerson Taube s/n esq. Cendán
L. a V. 7:15 a 13:30 hs.
4332 6108
centrocanelones@gmail.com

Sub C.P. Santa Lucía

Cont. L.A. de Herrera s/n esq Bolivia
Ma. a J. 8:30 a 13:30hs.
4334 4550
subcpsantalucia@gmail.com

C.P. Las Piedras

Lavalleja 583
L. a V. 8:00 a 13:00 hs.
2363 8779
cplaspiedras@gmail.com

Sub C.P. La Paz

Emilio Andreon s/n esq Garibaldi
L. a V. 8:00 a 14:00 hs.
2362 2486
cplapaz111@gmail.com

C.P. Pando

Dr. Correch 1149 esq Ruta 8
L. a V. 8:00 a 13:30 hs.
2292 1731
cpdepando@gmail.com

Sub. C.P. Ciudad de la Costa
Av. Secco García s/n esq. García Arocena
L. a V. 8:00 a 12:00 hs.
2681 6055
chlacosta@hotmail.com

C.P. Sauce
Vicente Ponce de León entre Av. J.G.Artigas y Coronel Peirán
L. a V. 8:30 a 13:00 hs.
2294 1854
cpsauce116@gmail.com

Sub C.P. Toledo
Camino Silvestre Guillén esq. Ruta 85 y La vía
L. a V. 8:30 a 13:00 hs.
2296 8566
subcptoledo117@gmail.com

CERRO LARGO

C.P. Cerro Largo
Garzón s/n esq Treinta y Tres
L. a V. 7:00 a 14:00 hs.
4643 4377
chlamelo@hotmail.com

Sub C.P. Rio Branco
Ismael Velázquez 1131
L. a V. 8:00 a 13:00 hs.
4675 2221 - INT. 218
cpriobranco@gmail.com

COLONIA

C.P. Colonia
18 de Julio 462
L. a V. 7:00 a 14:00 hs.
4523 8857
chlaepcolonia@adinet.com

Sub C.P. Juan Lacaze
Fernández Crespo N° 489
Ma. a V. 8:00 a 12:00hs. (excepto 2do. y 4to. Viernes de c/mes)
4586 6115

Sub C.P. Carmelo
Av. Artigas s/n esq. Uruguay
L. a V. 8:00 a 13:00 hs.
4542 6027 - INT. 229
centroperifericocarmelo@gmail.com

C.P. Rosario
Dr. Martínez Diez esq. Gral. Artigas
L. a V. 8:00 a 12:00 hs.
4552 0536
cprosario13@adinet.com.uy

Sub. C.P. Nueva Helvecia
Carlos Cuñeri s/n esq. 18 de Julio
Ma. Mié y V. 8:00 a 12:00 hs.
4552 4057

DURAZNO

C.P. Durazno
Av. 18 de Julio 617
L. a V. 8:00 a 13:00 hs.
4362 2084
chlaepdurazno@gmail.com

Sub C.P. Sarandí del Yí
Dr. Petrini 501
L. a J. 8:00 a 14:00 hs. y V. 8:00 a 12:30
4367 8552

FLORES

C.P. Flores
Manuel Irazabal entre Lavalleja y Wilson Ferreira Aldunate
L. a V. 8:00 a 13:00 hs.
4364 6564
vacunaciones.flores@asse.com.uy

FLORIDA

C.P. Florida

Baltasar Brum 414 entre 18 de Julio y Lavalleja

L. a V. 7:00 a 14:00 hs.

4353 54 52

vacunaciones.florida@asse.com.uy

Sub C.P. Sarandí Grande

Pasteur 1052

L. a V. 8:30 a 13:00 hs.

4354 8085

LAVALLEJA

C.P. Lavalleja

Dr. Dighiero s/n entre Av. Varela y Morales Arrillaga

L. a V. 7:30 a 13:30 hs.

4442 8240

chlaeplavalleja@gmail.com

MALDONADO

C.P. Maldonado

Cont. Ventura Alegre s/n esq. Las Dalias

L. a V. 7:00 a 13:45 hs.

4226 1196

maldonadochlaep@adinet.com.uy

C.P. San Carlos

Alvariza 519 entre Tomas Berreta y Fajardo

L. a V. 7:00 a 14:00 hs.

4267 0423

chlaepsancarlos@gmail.com

PAYSANDU

C.P. Paysandú

Montecaseros 520

L. a V. 7:00 a 14:00 hs.

4723 5603

chlaep.paysandu@adinet.com.uy

RIO NEGRO

C.P. Río Negro

Av. 18 de julio s/n esq. Ituzaingó

L. a V. 7:00 a 14:00 hs.

4562 1063

chlaepfraybentos@adinet.com.uy

Sub C.P. Young

Dr. Zeballos s/n esq. Lavalleja

L. a V. 8:00 a 14:00 hs.

4567 5400

cpyoung2013@hotmail.com

RIVERA

C.P. Rivera

Presidente Viera s/n entre Dr. Cuartara y Dr. Perdomo

L. a V. 7:00 a 14:00 hs.

4622 3307 - INT. 125

chlarivera@yahoo.es

ROCHA

C.P. Rocha

F. Martínez Rodríguez s/n esq. Treinta y Tres

L. a V. 7:00 a 13:30 hs.

4472 1561

cprocha255@gmail.com

Sub C.P. Chuy

Santa Teresa s/n esq. Río Olimar

L. a Mié. 8:00 a 14:00 hs. y V. 8:00 a 12:30

SALTO

C.P. Salto

18 de Julio s/n esq José Pedro Varela

L. a V. 7:15 a 14:00 hs.

4733 3793

cp.salto15@gmail.com

SAN JOSÉ

C.P. San José

Carlos Larriera s/n esq Vidal
L. a V. 7:00 a 14:00 hs. 4343 1437
centroperifericosj1@gmail.com

Sub C.P. Ciudad del Plata

Ruta 1 km 31.500 esq. Calle C.
L. a V. 8:00 a 14:00 hs.
2347 7705
subcpciudaddelplata@gmail.com

SORIANO

C.P. Soriano

Florencio Sánchez s/n esq. Cerrito
L. a V. 7:00 a 14:00 hs.
4532 2177 - INT. 118
chlaepsoriano@adinet.com.uy

Sub C.P. Dolores

Cheveste 1199 esq. Puig
L. a V. 8:00 a 14:00 hs.
4534 2191 - INT. 117

Sub C.P. Cardona

Rogelio C. Sosa s/n esq. M. Pacheco y Obes
L. a V. 8:00 a 14:00 hs.
4536 8070 - INT. 105

TACUAREMBÓ

C.P. Tacuarembó

Lorenzo Carnelli s/n entre José Pedro Varela y Treinta y Tres
L. a V. 7:00 a 14:00 hs.
4633 9081
chlaeptbo@gmail.com

Sub C.P. Paso de los Toros

Dr. Berrutti s/n esq Monestier
L. a V. 8:30 a 14:00 hs.
4664 3948
cp.toros@gmail.com

TREINTA Y TRES

C.P. Treinta y Tres

Andres Areguatti s/n esq. P. Zufriategui

L. a V. 7:30 a 14:00 hs.

4452 0341

chlaeptreintaytres@gmail.com

Impreso en Artes Gráficas S.A.
Porongos 3035 - Tel.: 2208 4888
info@artesgraficas.com.uy
Depósito Legal N°: 371.003/2017

