

Guía
práctica
para el diagnóstico
y tratamiento
de las personas
con TB
en el primer nivel
de atención

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud

Prof. Dr. Adolfo Rubinstein

Secretario de Promoción de la Salud, Prevención y Control de Riesgos

Dr. Mario Kaler

**Subsecretaria de Prevención y Control de Enfermedades
Comunicables e Inmunoprevenibles**

Dra. Miriam Inés Burgos

Directora de Sida, ETS, Hepatitis y Tuberculosis

Prof. Dra. Claudia Gabriela Rodriguez

Coordinadora del Programa Nacional de Control de Tuberculosis y Lepra

Dra. Marcela Natiello

Equipo del Programa Nacional de Tuberculosis y Lepra

Aldana Acuña

Cynthia Araoz

Lic. Luciana Acuña

Lic. Maia Chernomoretz

Lic. Sergio Ioannoy

GUÍA PRÁCTICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LAS PERSONAS CON TB
EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Redacción

Dr. Santiago Jiménez

Colaboración en la Redacción

Lic. Marisela Núñez

Equipo del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y Lepra

Revisión

Comité Asesor Interdisciplinario del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y Lepra

Dr. Diego Caiafa

Dra. Laura Lagrutta

Marcelo Vila OPS/OMS Argentina

Comité Asesor Interdisciplinario

Lic. Silvana Agüero, Instituto Vaccarezza/Red de Trabajador@s Sociales interviniendo en TBC de AMBA

Dr. Sergio Arias, INER, Instituto Coni

Lic. Claudia Balenzano, Cesac 18/Red de Trabajador@s Sociales interviniendo en TBC de AMBA

Dra. Raquel Sarobe, Programa TB Provincia de Buenos Aires

Farm. Adriana Domecq, Instituto Vaccarezza/Hospital Muñiz

Dra. Alejandra Gaiano, Dir. Sida/SADI

Dra. Norma Gonzalez, Hospital Elizalde/SAP

Dra. Sandra Inwentarz, Instituto Vaccarezza

Dr. Pablo G. Montaner, Hospital Muñiz

Dr. Alfredo Moran, Programa TB Mendoza

Dr. Domingo Palmero, Instituto Vaccarezza/Hospital Muñiz

Dr. Jorge Poliak, Ex Hospital Penna

Dr. Bernardo Salvadores, Programa TB Santa Fe

Dr. Norberto Símboli, ANLIS, Instituto Malbrán

Dra. Marisa Vescovo, Instituto Vaccarezza/H. Muñiz

Lic. Luciana Angueira, Programa Nacional TB/Red de Trabajador@s Sociales interviniendo en TBC de AMBA

Dra. Marcela Natiello, Programa Nacional TB/Instituto Vaccarezza

Diseño: Andrés Venturino

Se agradece la contribución técnica y financiera de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Índice

Abreviaturas	6
Introducción	8
Situación TBC en Argentina.....	13
Generalidades	15
¿Cómo confirmo el diagnóstico? ¿Qué debo solicitar?.....	19
¿Qué estudios complementarios son necesarios?.....	25
¿Cómo clasifico a un paciente con Tuberculosis?.....	27
¿Cómo es el tratamiento?.....	30
¿Cómo es el seguimiento médico del paciente?.....	39
¿Qué es una Infección Tuberculosa Latente? ¿Cómo es su diagnóstico y tratamiento?.....	41
¿Cómo busco a los contactos? ¿Qué hago con ellos?	44
¿Qué debo tener en cuenta en poblaciones especiales?.....	48
¿Qué puede hacer el equipo de salud para poner Fin a la Tuberculosis?.....	55
Flujogramas	59
Anexo: Nutrición y Tuberculosis	61
Bibliografía	64

Abreviaturas

3TC	Lamivudina
BAAR	Bacilo ácido alcohol resistente
BCG	Bacilo de Calmette y Guérin
BK	Baciloscopía
E	Etambutol
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabina
H	Isoniacida
IP	Inhibidores de la proteasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDS	Prueba de sensibilidad
PPD	Prueba cutánea de derivado proteico purificado
R	Rifampicina
SNC	Sistema nervioso central
SNVS.2	Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud 2
SR	Sintomático Respiratorio
TAR	Tratamiento antirretroviral
TB	Tuberculosis
TB MDR	Tuberculosis Multirresistente
TB XDR	Tuberculosis Extensamente Resistente
TBE	Tuberculosis Extrapulmonar
ITBL	Infección Tuberculosa Latente
TBP	Tuberculosis Pulmonar
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TDO	Tratamiento directamente observado

VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
HBV	Virus de la hepatitis B
HCV	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
Z	Pirazinamida

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo un grave problema de salud pública en la región de las Américas y en el mundo, figurando como la principal causa de muerte por un agente infeccioso, aún por encima del VIH¹.

Se estima que en 2017 más de 10 millones de personas contrajeron TB y de ellas la mayor carga la sobrellevaron las poblaciones vulnerables, atravesadas por la pobreza, el hacinamiento, la desnutrición y las diferentes barreras de acceso a una atención de salud digna y efectiva^{2,3,4}. Por año 480 000 mujeres y 140 000 niños y niñas mueren con TB, y hay en el mundo 10 millones de huérfanos por esta causa².

Frenar esta epidemia es **posible** si logramos un cambio de paradigma que tenga en cuenta toda la complejidad subyacente detrás de la patología.

Para ello La Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó en 2014 la **Estrategia Fin de la TB** cuyo objetivo general es acabar con la epidemia mundial para el 2035. Para ello es necesario reducir un 90% la tasa de incidencia, un 95% el número absoluto de muertes (en relación con el valor de referencia de 2015), y alcanzar 0% de pacientes cuyos hogares experimenten gastos catastróficos debido a la enfermedad.

Los pilares de dicha estrategia comprenden:

- **Pilar 1. Una atención y prevención integral centrada en el paciente** que garantice según las necesidades y posibilidades, el acceso oportuno al diagnóstico y al tratamiento efectivo, acompañado de un soporte educativo, emocional y económico durante todo el proceso.

● **Pilar 2. Políticas audaces y sistemas de apoyo** centrado en la protección social y en la reducción de la pobreza, con especial atención a las necesidades de las comunidades afectadas y de las poblaciones vulnerables.

● **Pilar 3. Innovación e investigación intensificada** para obtener nuevos métodos de diagnóstico, medicamentos, vacunas y prestación innovadora⁵.

El objetivo de esta guía es presentar información actualizada que ayude al personal de salud, al paciente y a la comunidad, a orientarse en las decisiones sobre la atención y prevención de la TB, **sin remplazar el criterio clínico de los profesionales actuantes**, quienes deberán adaptar las recomendaciones a cada realidad local, según el contexto en donde desarrollen su actividad.

Estrategia Fin de la TB

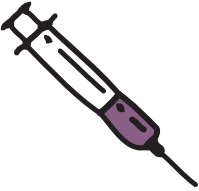
PILAR 1. Atención y prevención integral de la TB centrada en el paciente



Diagnóstico oportuno de la TB, incluyendo el acceso universal a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos anti-TB y la detección sistemática de contactos y grupos de alto riesgo.



Tratamiento de las personas con TB y TB drogarresistentes, con soporte centrado en el paciente.



Tratamiento preventivo para las personas con alto riesgo y vacunación contra TB.



Actividades de colaboración TB/VIH, y tratamiento de las comorbilidades.

PILAR 2. Políticas audaces y sistemas de apoyo



Compromiso político, con recursos suficientes para la atención a la TB y su prevención.



Participación de las comunidades, las organizaciones de la sociedad civil y los proveedores de salud de los sectores público y privado.



Política de cobertura universal de salud, marcos regulatorios de casos, registros vitales, calidad y uso racional de los medicamentos, y el control de infecciones.



Protección social, alivio de la pobreza y actuación sobre otros determinantes de la TB.

PILAR 3. Innovación e investigación intensificada



Descubrimiento, desarrollo e incorporación rápida de nuevas herramientas, intervenciones y estrategias.



Investigación para optimizar la aplicación y el impacto y fomentar las innovaciones

Situación de TB en Argentina

LA TUBERCULOSIS EN NÚMEROS

El **18%**
de los casos
notificados se dan en
personas de
20 años

9 de cada **10**
casos fueron
clasificados como:

● ● ● **casos**
● ● ● **nuevos**
● ● ● **y recaídas**

Entre los **35** y **49** años un tercio
de las muertes por tuberculosis estuvo asociado
con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

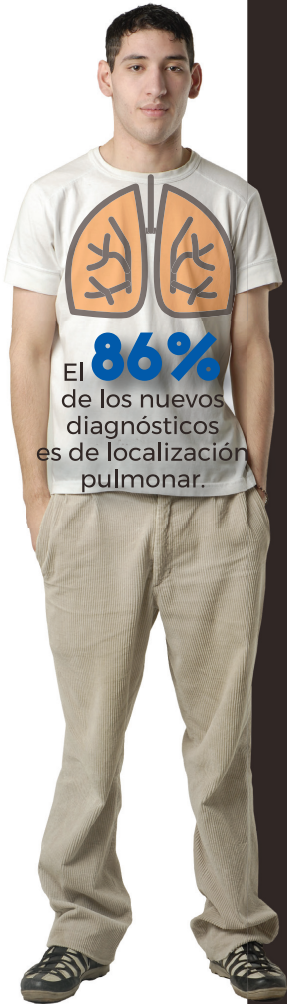


La tasa es de **26,5** cada 100.000 habitantes.

6 de cada 10 son varones.

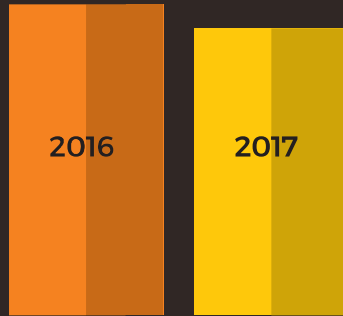
De las **11.527** personas notificadas con TB,
se desconoce el resultado del tratamiento
en el 30% de los casos (**año 2016**).

Del 70% restante, un **77%** tuvo
un tratamiento exitoso.

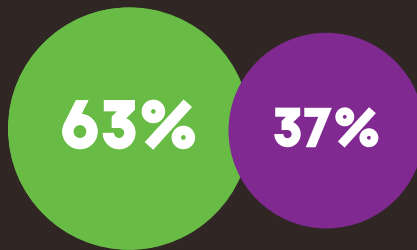


En **2017** se notificaron **11.659** casos de TB en el país.

En **2017** hubo **706** muertes por TB en la Argentina
51 muertes menos que en 2016



La mortalidad por tuberculosis fue mayor en **varones** que en **mujeres**



Generalidades^{6,7}

¿Qué es la Tuberculosis (TB)?

Es una enfermedad curable causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*, también denominada bacilo de Koch. Debido a su resistencia a la decoloración en ciertas tinciones es informado como BAAR (bacilo ácido alcohol resistente).

Se transmite de persona a persona a través del aire, por la inhalación de microgotas que contienen los bacilos. Estas suelen ser eliminadas por la persona enferma de *tuberculosis pulmonar* al toser, escupir, estornudar o hablar⁷.

¿Cómo reacciona el organismo?

Los bacilos inhalados ingresan al aparato respiratorio hasta llegar a los alveolos. Allí son ingeridos por células que forman parte del sistema inmune inespecífico (macrófagos) que los transportan hacia los ganglios locales. Estos ganglios habitualmente filtran las partículas extrañas e impiden que se desarrolle la enfermedad. En ciertas circunstancias la infección no es contenida en este nivel y se disemina por sangre hacia cualquier órgano. Si el paciente tiene su inmunidad conservada los linfocitos entran a las áreas de infección y junto a macrófagos se organizan en granulomas. Dentro de ellos, las bacterias permanecen vivas pero impedidas de multiplicarse o diseminarse, constituyendo una **TUBERCULOSIS LATENTE**. Es decir, la infección está presente pero controlada por el sistema inmune.

Si el sistema inmune falla en organizar la barrera defensiva, los bacilos se replican y se desarrolla una **TUBERCULOSIS ACTIVA**. El órgano que habitualmente es afectado por esta bacteria es el pulmón (**TUBERCULOSIS PULMONAR**). Sin embargo, la enfermedad puede también tener lugar en cualquier otra localización donde la bacteria se haya diseminado (**TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR**)⁷.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas?

● INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITBL)

Las personas con ITB latente no están enfermas y no presentan síntomas. No hay tos ni expectoración, la baciloscopia y los cultivos son negativos y la RX de tórax es normal. No requieren aislamiento respiratorio ya que no pueden transmitir la infección. Habitualmente se diagnostican por una prueba tuberculínica positiva (ppd).

La ITB latente no constituye un caso de tuberculosis.

Su tratamiento se considera en determinadas circunstancias, para evitar el desarrollo de la forma activa (ver Diagnóstico y Tratamiento de ITB latente)⁷.

● TUBERCULOSIS ACTIVA (TB)

Según su localización anatómica puede ser:

• Tuberculosis pulmonar

Es la más frecuente. Comprende el 85% de los casos. Se caracteriza por tos y expectoración por más de 15 días, con o sin hemoptisis, acompañado, en la mayoría de los casos, de síntomas generales como pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de apetito.

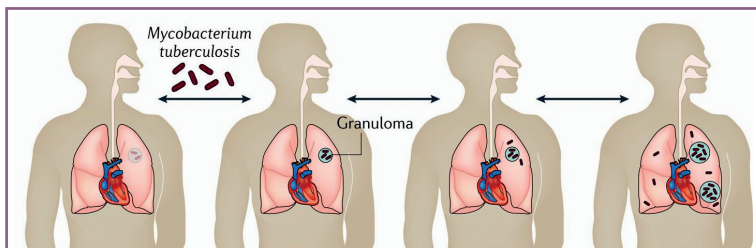
¡MUY IMPORTANTE!

Todo paciente con tos y expectoración mayor a 15 días, se lo define como sintomático respiratorio (SR) y debe ser estudiado para descartar tuberculosis pulmonar.

• Tuberculosis extrapulmonar

Suele manifestarse con síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna) acompañados de síntomas específicos relacionados al lugar de asiento de la infección. Puede involucrar a cualquier órgano, aunque son más comunes las formas *ganglionares* (adenomegalias grandes, asimétricas y en ocasiones dolorosas), *pleurales* (derrame pleural con exudado a predominio lin-

focitario), *meníngicas* (cefalea persistente, meningismo, síndrome confusional), *pericárdica* (derrame pericárdico con exudado linfocítico) y otras (*osteoarticular, abdominal, genitourinaria, etc.*).



Sin exposición	→	ITB latente	→	Tuberculosis (Enfermedad)
	Contacto con el bacilo		Si hay progresión	

	ITB Latente	Tuberculosis
Síntomas	Ninguno	Presentes
Infectividad	No	Sí
Baciloscopia	Negativa	Positiva
Cultivo	Negativo	Positivo
Prueba tuberculínica	Positiva	Positiva
Tratamiento	Solo Isoniacida (según indicación médica)	Múltiples drogas

¿Cómo es el contagio?

Sólo las formas pulmonares y laríngeas son contagiosas. La probabilidad de transmisión depende de la infectividad del paciente (mientras más bacilos se expelen, mayor riesgo), de factores ambientales que favorecen la concentración de los bacilos (lugares cerrados, pequeños, ventilación inadecuada), de la exposición (a mayor cercanía y tiempo de contacto, mayor es el riesgo) y de la susceptibilidad del huésped (estado nutricional y estado inmunológico).

Aunque no es muy frecuente, el contagio de una mujer embarazada hacia su hijo puede darse a través de la diseminación hematológica (tuberculosis congénita).

¡RECORDAR!

- La ITB latente y la TB activa extrapulmonar no son infecciosas para otras personas.
- En la forma de TB pulmonar, el contagio es principalmente a través del aire y no por contacto, superficies o utensilios compartidos⁷.
- Mientras no se inicie el tratamiento, el paciente con TB pulmonar continúa contagiando

La mejor forma de evitar el contagio es que el paciente comience un tratamiento efectivo.

En general luego de 2 o 3 semanas la cantidad de bacilos disminuye al 1% y el paciente deja de contagiar⁸.

¿Cómo confirmo el diagnóstico de Tuberculosis? ¿Qué debo solicitar?^{7,9-12}

Un diagnóstico oportuno y un inicio precoz del tratamiento no solo reducen el riesgo de transmisión sino también las secuelas clínicas, económicas y sociales de la enfermedad.

El diagnóstico se confirma identificando el agente causal, y para ello son fundamentales los métodos bacteriológicos.

● **Baciloscopia (BK)**

Es la observación directa mediante el microscopio, de muestras de esputo (u otros materiales) luego de la tinción de Ziehl-Neelsen. Busca identificar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Es una técnica simple, de bajo costo y rápida. Los resultados están en pocas horas.

La sensibilidad de la BK en esputo en la TB pulmonar puede alcanzar el 80%.

En pacientes con VIH, en niños y en formas extrapulmonares a veces puede ser negativa (sensibilidad = 65%) por lo que siempre debe solicitarse cultivo de la muestra.

Conceptos prácticos para el examen de esputo

Se deben recolectar dos muestras de expectoración. En lo posible en ayunas y antes de cepillarse los dientes.

Muestras de la nariz y la garganta o muestras de saliva no son buenas para el análisis.

- **Primera muestra:** se recoge **el mismo día que consulta** en el establecimiento de salud (tomarse en ambientes bien ventilados o al aire libre). El paciente recibe un recipiente para llevar una segunda muestra al día siguiente.
- **Segunda muestra:** se recoge temprano en su casa y la lleva al establecimiento de salud. El mejor esputo es el **primero de la mañana**.

Una baciloscopía positiva hace el diagnóstico de la enfermedad y permite el inicio de tratamiento anti-TB de manera inmediata.

Una vez diagnosticado el caso de Tuberculosis es necesario notificarlo

● **Métodos moleculares rápidos.**

¿Qué es el Xpert® MTB/RIF?

Es un método que utiliza una prueba de amplificación de ácidos nucleicos y detecta la presencia de un gen particular de la bacteria. Evidencia simultáneamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a Rifampicina.

Globalmente presenta una sensibilidad del 88% y una especificidad muy alta (99%).

El estudio se realiza directamente en la muestra de esputo o en muestras extrapulmonares seleccionadas (ej.: LCR, ganglios).

Su gran ventaja es que el resultado se obtiene en **2 horas** y puede detectar hasta el **68%** de las formas de TB activa con baciloscopías negativas (presencia de muy pocos bacilos).

De disponerse se recomienda fuertemente utilizarlo como método diagnóstico inicial en niños y adultos con sospecha de **TB RESISTENTE** (ver más adelante Grupos de riesgo para TB resistente), **TB ASOCIADA A VIH** y **TB MENÍNGEA**.

● Cultivo

Es mucho más sensible que la baciloscopía y puede aumentar la confirmación diagnóstica en un 30%. Permite la identificación de la micobacteria y provee el aislamiento necesario para realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos.

El resultado suele demorarse entre 2 y 8 semanas, dependiendo del crecimiento de la bacteria y del medio de cultivo líquido o sólido.

Se debe **solicitar cultivo a toda muestra con Tuberculosis**. Como requiere equipamiento de laboratorio específico y entrenamiento técnico, puede no ser accesible en todos los casos.

A quién solicitar cultivo de la muestra en forma prioritaria	Al momento del diagnóstico	En todo paciente con antecedentes de TB previa
		En pacientes con sospecha clínica, epidemiológica o radiológica de TB con dos muestras con baciloscopías negativas.
		En formas de TB que pueden presentarse con escasos números de bacilos: <ul style="list-style-type: none"> • inmunocomprometidos, especialmente pacientes con VIH o diabéticos • formas extrapulmonares • pacientes pediátricos
		En pacientes con mayor riesgo de TB fármaco-resistente (ver grupos de riesgo)
		Exposición presunta a <i>Mycobacterium bovis</i> (trabajador rural o en contacto con animales o sus productos: carnes y vísceras mal cocidas, leches y derivados lácteos sin pasteurizar)
	Durante el tratamiento	En pacientes con BK de esputo positiva al finalizar el segundo mes de tratamiento o posteriormente
		Pacientes que poseen una BK negativa y que convierten a positiva durante el tratamiento

Pruebas de sensibilidad a drogas (PSD)

Son aquellas pruebas que detectan si un antibiótico es eficaz para tratar la infección.

Pueden realizarse por **métodos convencionales** en medios sólidos (como el método de proporciones, que suele tardar entre 4 y 8

semanas) o en medios líquidos (como el método MGIT, que suele tardar 2 semanas); o por **métodos rápidos** moleculares (como el Xpert).

Todo paciente con aislamiento inicial de *M. tuberculosis* debería ser testeado para determinar la sensibilidad al menos a rifampicina (cuando se tiene acceso a un test rápido) o al menos a isoniazida y rifampicina (si es a través de métodos convencionales).

Si se detecta un aislamiento resistente a rifampicina debería ser testeado al menos a fluorquinolonas e inyectables de segunda línea.

El resultado permite elegir correctamente el tratamiento y detectar en precozmente las formas resistentes.

¡MUY IMPORTANTE!

Es imprescindible solicitar las pruebas de sensibilidad a drogas, en todos los casos que se sospeche una resistencia (ver grupos de riesgo para TB resistente)

Grupos de riesgos para TB resistente¹³

- Pacientes con antecedentes de tratamiento antituberculosis (recaídas, fracasos, pérdida de seguimiento)
- Pacientes que mantienen la baciloscopía positiva luego de 2 o 3 meses de tratamiento adecuado con drogas de primera línea
- Pacientes con antecedentes de exposición a bacilos con resistencia confirmada a fármacos
- Pacientes con exposición en instituciones de mayor prevalencia de TB resistente (privados de la libertad, instituciones de salud, comunidades cerradas)
- Pacientes provenientes de áreas de alta prevalencia de TB resistente (Bolivia, Perú, Ecuador, África, ex Repúblicas Socialistas)
- Pacientes con infección por VIH
- Pacientes con antecedentes de consumo problemático de sustancias (alcohol y otras drogas)
- Pacientes en situación de calle

● ¿Sirve la Radiografía?

La radiografía de tórax es un elemento complementario de mucha importancia, ya que las formas pulmonares son las más frecuentes. Es poco específica y una lectura sospechosa obliga a realizar los estudios microbiológicos para confirmar TB.

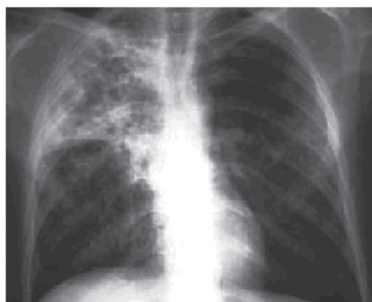
De ser posible, es recomendable realizar una radiografía al inicio del tratamiento, otra antes de pasar a fase de consolidación para evaluar la evolución del tratamiento y otra al finalizar para evaluación de secuelas.

Los hallazgos radiológicos más comúnmente hallados son:

Inmunocompetentes	Inmunocomprometidos
Cavitación	Cavitación (rara)
Infiltrados en lóbulos superiores	Infiltrado en lóbulos inferiores
Derrame pleural	Derrame pleural (raro)
Consolidación	Infiltrado intersticial difuso
Infiltrados bilaterales	Rx tórax normal

¡RECORDAR!

En la inmunodeficiencia grave los hallazgos radiológicos suelen ser atípicos, puede haber signos de diseminación hematógena (infiltrado intersticial difuso o patrón miliar) e incluso presentar una radiografía normal.



Hallazgos radiológicos típicos en un paciente sin inmunocompromiso

● **Prueba tuberculínica**

Esta prueba cutánea pone en evidencia solamente el contacto con el bacilo, por lo que no constituye en ninguna circunstancia un elemento para diagnosticar enfermedad.

Su utilidad se limita a las formas de ITB latente (ver más adelante diagnóstico y tratamiento de tuberculosis latente).

¿Qué estudios complementarios son necesarios?

Rp/

- ✓ Hemograma con plaquetas
- ✓ Hepatograma
- ✓ Glucemia
- ✓ Urea
- ✓ Creatinina
- ✓ Eritrosedimentación
- ✓ **Serología para VIH**
- ✓ Serología para VHB/VHC
- ✓ VDRL*
- ✓ Chagas*

*Si bien la sífilis y el Chagas no tienen una asociación directa con la TB, de ser posible se recomienda incluirlas en la rutina de inicio, debido a la situación epidemiológica del país y la posibilidad de curación.

Cultivo y prueba de sensibilidad a drogas (con prioridad a grupos de riesgo de TB resistente)
Rx tórax
Serología para VIH a todo paciente con diagnóstico de TB
Laboratorio basal con glucemia (para evaluar dbt) plaquetas, función renal, hepatograma (para monitoreo de toxicidad de fármacos)
Serologías de VHB/VHC a pacientes con factores de riesgo (para monitoreo de toxicidad hepática)

¿Cómo se clasifica un paciente con Tuberculosis?¹⁴

La tuberculosis es una enfermedad de notificación obligatoria.

La recopilación de datos es fundamental para una atención de calidad del paciente y para toda política de salud pública. Se utilizarán las siguientes definiciones:

Definiciones de caso

- **TB bacteriológicamente confirmado:** presenta una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (como el Xpert MTB/RIF).
- **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 sobre la base de anomalías a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.

Según la localización anatómica de la enfermedad

- **Tuberculosis pulmonar (TBP):** compromete el parénquima pulmonar y/o el árbol tráqueo-bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones en los pulmones. Las adenopatías intratorácicas o el derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los pulmones no constituyen un caso de TB pulmonar. Un paciente con TB pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de TBP.
- **Tuberculosis extrapulmonar (TBE):** involucra otros órganos que no son los pulmones. Ej. pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, huesos y meninges.

Según la historia de tratamiento de TB previo

- **Pacientes nuevos:** nunca han sido tratados por TB o han recibido medicamentos anti-TB por menos de un mes.
- **Pacientes previamente tratados:**
 - **Pacientes con recaída:** fueron declarados curados o tratamiento completo al final de su último ciclo y ahora son diagnosticados con un episodio recurrente de TB.
 - **Pacientes con tratamiento después de fracaso:** declarados como fracaso al final de su tratamiento más reciente.
 - **Pacientes con tratamiento después de pérdida de seguimiento:** declarados pérdida de seguimiento al final de su tratamiento más reciente.
 - **Otros pacientes previamente tratados:** aquellos cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.

Los casos nuevos y las recaídas son casos incidentes de TB

Según el estado de VIH

- **Paciente con TB y VIH:** tienen un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de TB.
- **Paciente con TB y sin VIH:** cualquier caso que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de la TB. Si posteriormente se encuentra que tiene VIH debe ser reclasificado.
- **Paciente con TB y estado de VIH desconocido:** cualquier caso que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH.

Según el resultado del Tratamiento

- **Curado:** paciente con TB pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopía o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior.

- **Tratamiento completo:** completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que muestre que la baciloscopía o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, porque las pruebas no se hicieron, o porque los resultados no estén disponibles.
- **Fracaso de tratamiento:** baciloscopía o cultivo de esputo positivo en el mes 5 o posterior durante el tratamiento.
- **Fallecido:** paciente que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento.
- **Pérdida en el seguimiento:** no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 2 meses consecutivos o más.
- **No evaluado:** no se le ha asignado el resultado de tratamiento. Incluye los casos «transferidos» y los casos cuyo resultado del tratamiento se desconoce.

Tratamiento Exitoso es la suma de curados y tratamientos completos.

¿Cómo es el tratamiento de la Tuberculosis?^{7,8,15-17,27}

El tratamiento efectivo logra curar la enfermedad y reducir la transmisión del bacilo, por lo tanto, es fundamental no solo para el paciente sino también para la comunidad.

En la mayoría de las situaciones puede realizarse de forma ambulatoria en el primer nivel de atención, aunque las siguientes situaciones pueden requerir derivaciones a centros de referencia e internación:

Cuándo derivar a un paciente	Formas clínicas graves o complicadas: meningitis, hemoptisis graves, empiema, formas diseminadas, insuficiencia respiratoria
	Reacciones adversas mayores a los fármacos
	Comorbilidades de difícil manejo o que pongan en riesgo la vida del paciente (trasplantados, inmunodeprimidos, hepatopatías graves, insuficiencia renal crónica)
	Fracasos de tratamiento
	Tuberculosis con resistencia a fármacos de primera línea
	Fracasos en la adherencia (intolerancia a la vía oral, vulnerabilidad social, etc.)

¿Con que fármacos contamos?

Las drogas de primera línea son esenciales y constituyen la base del tratamiento estándar.

Estas son:

- **Isoniacida (H)**
- **Rifampicina (R)**
- **Pirazinamida (Z)**
- **Etambutol (E)**

Las dosis recomendadas son:

Fármaco	Dosis diaria	Dosis Máxima	Presentación	Acción
Isoniacida (H)	5 mg/kg	300 mg	comp 100 mg comp 300 mg	BACTERICIDA
Rifampicina (R)	10 mg/kg	600 mg	cápsulas 300 mg	BACTERICIDA
Pirazinamida (Z)	25-30 mg/kg	2.000 mg	comp 250 mg comp 500 mg	BACTERICIDA
Etambutol (E)	15-20 mg/kg	1.600 mg	comp 400 mg	BACTERIOSTÁTICO

La **Rifabutina** es una droga sustituta de Rifampicina cuando ésta no puede ser utilizada por sus interacciones con otros fármacos (ver Poblaciones Especiales: TB y VIH). Se considera un fármaco de primera línea.

La **Estreptomicina (S)**, previamente considerada como droga de primera línea, aún se utiliza en situaciones puntuales como parte del tratamiento inicial (ej., ante hepatotoxicidad por drogas de primera línea), aunque con precaución debido al aumento global de resistencia a la misma.

Las drogas de **segunda línea** se reservan para situaciones especiales de intolerancia, reacciones adversas a fármacos de primera línea o esquemas para TB resistente.

- **Fluoroquinolonas:** Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin
- **Agentes inyectables:** Amikacina, Capreomicina, Kanamicina, Estreptomicina
- **Otros agentes orales:** Etionamida, Protionamida, Cicloserina, Ácido para-amino-salicílico (PAS), Terizidona, Linezolid, Clofazimina, Bedaquilina, Delamanid

¿Qué son las asociaciones de medicamentos?

Son combinaciones de fármacos de primera línea formuladas en un solo compuesto con dosis fijas. Permiten disminuir los errores de prescripción, dosificación y dispensa, como también simplificar el número de comprimidos para el paciente, haciendo más fácil la adherencia al tratamiento.

- **Asociación doble (HR):** contiene 150 mg de Isoniacida y 300 mg de Rifampicina
- **Asociación triple (HRZ):** contiene 75 mg de Isoniacida, 150 mg de Rifampicina y 400 mg Pirazinamida
- **Asociación cuádruple (HRZE):** contiene 75 mg de Isoniacida, 150 mg de Rifampicina, 400 mg de Pirazinamida y 275 mg de Etambutol

		Fase Intensiva		Segunda Fase
		Cuádruple Asociación	Cuádruple Asociación	Doble asociación (DA)
Duración		2 meses	2 meses	4 meses
Peso	< 40 kg	2 comprimidos TA + 2 comprimidos E	2 comprimidos	1 comprimido DA
	40 – 55 kg	3 comprimidos TA + 3 comprimidos E	3 comprimidos	2 comprimido DA
	> 55 kg	4 comprimidos TA + 4 comprimidos E	4 comprimidos	2 comprimido DA

El tratamiento es gratuito y es provisto por el Programa Nacional

¿En qué consiste el tratamiento?

El tratamiento estándar para pacientes con Tuberculosis sensible consta de dos fases:

● Fase intensiva (primera fase)

El objetivo es lograr reducir rápidamente el número de bacilos activos y de esa forma disminuir la severidad de la enfermedad, previniendo la muerte y la transmisión.

Consta de **dos meses** de tratamiento con **cuatro drogas**: Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida (potente asociación bactericida) más Etambutol (ayuda a prevenir la emergencia de cepas resistentes).

● Fase de consolidación (segunda fase)

Su objetivo es erradicar toda la población de bacilos presentes en el organismo, ya sin capacidad replicativa intensa, para alcanzar la curación y evitar la recaída de la enfermedad.

Consta habitualmente de **cuatro meses** de tratamiento con **dos drogas**: Isoniacida más Rifampicina, aunque puede extenderse de acuerdo con ciertas circunstancias (ver más adelante).

El régimen recomendado tanto en la fase intensiva como en la fase de consolidación es de administración diaria.

Códigos de Tratamiento

Para identificar rápidamente un régimen de tratamiento se utiliza una codificación muy sencilla. Consta de un número que representa los meses, seguido de las abreviaturas de las drogas utilizadas en cada fase. Tratamiento Estándar de TB: **2HRZE / 4HR**

Fase inicial de 2 meses con H (Isoniacida), R (Rifampicina), Z (Pirazinamida) y E (Etambutol) en forma diaria. Fase de continuación de 4 meses con H y R, en forma diaria.

En los casos de recaída o nuevo inicio de tratamiento tras una pérdida en el seguimiento, el esquema recomendado también consiste en **2HRZE / 4HR** siendo **fundamental el cultivo y las pruebas de sensibilidad al inicio**, con la posterior modificación del esquema en caso de informarse resistencia.

La estrategia de administración trisemanal **no está recomendada** para ninguna de las fases ya que se asoció a mayor riesgo

de fracaso, recaídas y resistencia adquirida cuando la sensibilidad era desconocida. De ser utilizada (sólo en fase de consolidación), se debe asegurar que el paciente no pierda ninguna de las dosis estipuladas y estas deben ser siempre bajo tomas supervisadas. La dosis de Isoniacida utilizada en este caso es de 10 mg/kg/día (máximo = 900 mg). La dosis de rifampicina no se modifica.

Esta estrategia puede afectar a las poblaciones más vulnerables que presentan mayores riesgos de perder dosis fundamentales o de no absorber correctamente la medicación debido a las comorbilidades asociadas.

¿Cuál es el tiempo recomendado de tratamiento?

El tratamiento recomendado es de **6 meses**.

- **Fase intensiva:** siempre 2 meses. Finalizada la misma, se debe solicitar baciloscopia y cultivo de control.
- **Fase de consolidación:** Formas de TB sensible tanto pulmonares como extrapulmonares (TB pleural, ganglionar, pericárdica) que no conllevan un riesgo grave de discapacidad ni mortalidad: 4 meses de consolidación.

Total = 6 meses (**2HRZE 4HR**)

En determinadas circunstancias el tratamiento debe prolongarse a expensas de la segunda fase:

- TB ósea o articular: 7 meses de consolidación. Total = 9 meses (**2HRZE 7HR**)
- TB con compromiso de SNC: 10 meses de consolidación. Total = 12 meses (**2HRZE 10 HR**)
- Tratamientos cuya primera fase no pudo incluir Pirazinamida: 7 meses de consolidación. Total = 9 meses
- Pacientes con TB sensible con lesiones extensas, cavitarias y cultivo de control positivo a los dos meses: 7 meses de consolidación. Total = 9 meses (**2HRZE 7HR**)
- Monoresistencia confirmada a isoniacida: entre 6 y 9 meses de RZE (puede agregarse una Fluorquinolona) ej. **6 RZE-Lfx**

Los pacientes que presentan cavitación en la radiografía inicial y cultivo positivo al final de la primera fase (dos meses) tienen una tasa de recaída del 22% en comparación con el 2% de los pacientes sin ningún factor de riesgo. Este escenario justifica extender la segunda fase bajo estas circunstancias (previa prueba de sensibilidad que descarte resistencia). Si está presente solo uno de los factores (cavitación o cultivo positivo al segundo mes) las tasas de recaída son del 6% y la decisión de prolongar la segunda fase debe individualizarse¹⁶.

¡NO OLVIDAR!

En todos los pacientes con Isoniacida es necesario suplementar con piridoxina 25 mg/día (vitamina B6) si presentan riesgo de polineuropatías (embarazo o lactancia, pacientes con VIH, diabéticos, consumo de alcohol, malnutrición e insuficiencia renal)

¿Qué es el Tratamiento directamente observado (TDO)?

El tratamiento directamente observado es la forma más eficiente de garantizar un tratamiento adecuado. Es una estrategia en donde otra persona observa y supervisa la toma de la medicación y de esta manera, a través del contacto cercano puede identificar rápidamente suspensiones, efectos adversos y la necesidad de soporte social adicional.

La supervisión puede efectuarse en un centro de salud (cercano al domicilio), en el lugar de trabajo, en la comunidad o directamente en el domicilio; y debe ser llevada a cabo por alguien responsable, empático y aceptado por el paciente.

Idealmente el equipo de salud debe organizar y llevar a cabo esta modalidad de tratamiento.

¿Qué efectos adversos se pueden esperar de los fármacos? ¿Cómo proceder?

La gran mayoría completa su tratamiento sin sufrir ningún efecto adverso, sin embargo, deben tenerse en cuenta para informar al paciente y establecer pautas de alarma, así como interrogar por ellos en cada control clínico.

Algunos efectos adversos son comunes, no conllevan una situación de riesgo y permiten continuar la administración del tratamiento (**efecto adverso menor**).

Efectos adversos menores	Fármaco probablemente Responsable	Manejo Recomendado
Dolor abdominal Náuseas Anorexia	Isoniacida Rifampicina Pirazinamida	Dar la medicación antes de acostarse o acompañada de comidas pequeñas. Si continúa y/o se acompaña de vómitos persistentes o síntomas de sangrado, considerar como efecto adverso mayor y referir para descartar hepatotoxicidad.
Orina roja o anaranjada	Rifampicina	Efecto esperado sin impacto clínico. Tranquilizar al paciente
Artralgias	Pirazinamida	Antiinflamatorios no esteroideos
Somnolencia	Isoniacida	Dar medicación antes de acostarse. Tranquilizar al paciente
Neuropatía sensitiva (sensación de hormigueo o adormecimiento)	Isoniacida	Suplementar con piridoxina (50 – 75 mg/día)

Es importante tener en cuenta que la rifampicina genera interacciones farmacológicas con muchas otras drogas, entre ellos los anticonceptivos orales, en los que puede disminuir su eficacia. No olvidar **recomendar el uso de otros métodos anticonceptivos como preservativos o dispositivos intrauterinos mientras continúe el tratamiento anti-TB.**

Otro grupo de fármacos con los que genera interacciones, son los dicumarínicos y los hipoglucemiantes orales. De utilizarse simultáneamente, se debe considerar un monitoreo más estricto de la patología de base.

¿Cuándo debo suspender los medicamentos?

Es necesario ante la ocurrencia de un **efecto adverso mayor**. Por la gravedad de la situación debe retirarse inmediatamente el medicamento bajo sospecha y referir al paciente para un manejo hospitalario o un cambio de esquema que no contemple incluir el fármaco agresor.

Efectos adversos mayores	Fármacos probablemente responsables
Exantema con o sin prurito	Isoniacida / Rifampicina / Pirazinamida / Estreptomina
Vértigo - Nistagmus – Acúfenos - Hipoacusia	Estreptomina
Trastornos visuales (neuritis óptica)	Etambutol
Hepatotoxicidad severa	Isoniacida Pirazinamida Rifampicina
Trombocitopenia severa, púrpura, Anemia hemolítica Insuficiencia renal	Rifampicina

Un evento infrecuente pero potencialmente fatal, lo constituye el Síndrome de **DRESS**. (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, por sus siglas en inglés). Es una reacción de hipersensibilidad grave causada por fármacos y caracterizada por exantema cutáneo, alteraciones hematológicas (eosinofilia intensa y linfocitosis atípica), asociada a síntomas sistémicos como fiebre y compromiso multiorgánico, fundamentalmente hepatotoxicidad. Como todo efecto adverso mayor, requiere una sospecha temprana, la **suspensión de todos los fármacos** y derivación urgente a un tercer nivel de atención.

¿Cómo manejo una hepatotoxicidad?

Cualquier fármaco anti-TB puede generar una hepatotoxicidad, aunque es más común que suceda con Isoniacida, Pirazinamida y Rifampicina.

En caso de evidenciar un aumento del nivel de transaminasas **tres veces mayor al valor de referencia acompañado de síntomas** (náuseas, vómitos, dolor abdominal), o un **aumento cinco veces mayor en ausencia de síntomas**, es necesario **suspender todos** los fármacos y evaluar de cerca al paciente.

Considerar:

1. Investigar otras causas de alteración del hepatograma (hepatitis virales, patología de la vía biliar, consumo de alcohol, ingesta de otros medicamentos, etc.)
2. Esperar que los síntomas hayan resuelto y que el nivel de transaminasas se haya normalizado para luego reintroducir secuencialmente la medicación con controles del hepatograma. Se debe suspender definitivamente la última droga administrada si hubo un nuevo aumento de transaminasas. Como pirazinamida es la droga más hepatotóxica, se deja para ser reintroducida al final o no se reintroduce si la reacción puso en riesgo la vida del paciente.

TENER EN CUENTA

Si la gravedad clínica obliga a mantener un esquema anti-TB, recordar que los fármacos que pueden utilizarse sin mayor compromiso hepático son Etambutol, Estreptomina y Levofloxacina.

¿Cómo es el seguimiento médico del paciente?

De ser posible se recomiendan visitas mensuales. En cada una de ellas es importante registrar el peso del paciente (ajustar las dosis de acuerdo con el mismo), interrogar sobre la reaparición de síntomas, reforzar adherencia al tratamiento y prestar atención a posibles efectos adversos de los fármacos.

El control bacteriológico en pacientes con TB pulmonar permite evaluar la respuesta al tratamiento. Se realiza de la siguiente forma:

Meses de tratamiento					
Fase intensiva		Fase de consolidación			
1 mes	2 meses*	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
BK inicial. Cultivo inicial. Prueba de sensibilidad a drogas (PDS).	BK fin de fase inicial. Si positivo, realizar cultivo y PDS.			Si BK positiva: Considerar fracaso. Realizar cultivo y PDS.	BK de fin de tratamiento. Si positiva, considerar fracaso. Realizar cultivo y PDS.

*Si la baciloscopía (BK) es positiva al segundo mes, se debe tener en cuenta las siguientes posibilidades: fase inicial pobremente supervisada y por ende mala adherencia al tratamiento, dosis de medicamentos incorrectas, presencia de TB resistente. En paciente con cavidades pulmonares extensas y una gran carga bacilar inicial pueden ser bacilos muertos. Es imprescindible solicitar cultivo con prueba de sensibilidad y nueva BK al mes.

El control con radiografía de tórax puede ser útil al inicio, al pasar a la fase de consolidación y para evaluar las secuelas, una vez finalizado el tratamiento.

Antes de pasar a la fase de consolidación se debe asegurar la evaluación clínica, bacteriológica y radiológica

Los métodos moleculares NO sirven para realizar seguimiento ni control de tratamiento.

¿Qué es la Infección Tuberculosa Latente (ITBL)? ¿Cómo es su diagnóstico y tratamiento?¹⁸

Una Infección tuberculosa latente (ITBL) es aquella producida por *M. tuberculosis*, pero contenida efectivamente por el sistema inmune, sin ninguna evidencia de actividad clínica ni de enfermedad. Se genera por la respuesta inmune persistente en reacción a la presencia de antígenos de la bacteria.

El paciente **no presenta ningún síntoma y no contagia**, sin embargo, hasta un 10% de los mismos pueden, a lo largo de la vida, generar una TB activa. Este riesgo de activación está dado por múltiples factores, siendo el más importante el estado inmunológico.

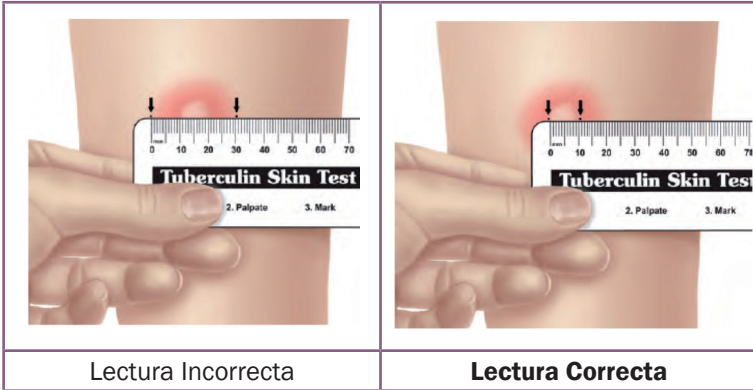
El diagnóstico y tratamiento de una ITBL es fundamental para evitar en algunos casos esta progresión a formas activas.

¿Cómo hago el diagnóstico?

Se realiza a través de la prueba tuberculínica (reacción de Mantoux). En esta prueba se inyecta debajo de la piel una sustancia denominada **PPD** (proteína purificada derivada). En la mayoría de los pacientes que tienen una infección, el sistema inmune reconoce esta proteína (que es extraída del bacilo) y produce una reacción de hipersensibilidad retardada, que puede leerse como una **sobreelevación** en la piel, a las 48 -72 hs.

Se considera un valor positivo si la sobreelevación (y no el eritema) es mayor a 10 mm.

En pacientes con VIH y otros inmunocompromisos, se considera positivo a un valor mayor a 5 mm.



Se considera **viraje tuberculínico** cuando un sujeto con una PPD negativa se convierte en positivo en un plazo inferior a 2 años. Se estima que esto representa una infección reciente con *M. tuberculosis*.

Para diagnosticar una ITBL no debe haber evidencia de lesiones radiológicas sospechosas de una forma activa, de lo contrario podemos diagnosticar y tratar erróneamente una Tuberculosis pulmonar con monoterapia (Isoniacida), lo que puede generar formas resistentes, por ende, todo paciente con una PPD positiva debe evaluarse con una radiografía de tórax y con muestras de esputo, si presenta síntomas respiratorios.

¿A quiénes debo diagnosticar y tratar?

No todos los pacientes desarrollan una forma activa. El diagnóstico y el tratamiento de la forma latente (PPD positiva) debe realizarse sistemáticamente en aquellos que presenten un gran riesgo de progresar a **enfermedad** tuberculosa:

- Pacientes con VIH, independientemente de sus recuentos de CD4.
- Pacientes sin VIH con algún tipo de compromiso inmunológico: tratamiento anti-TNF, pacientes en diálisis, pacientes en preparación para un trasplante, pacientes con silicosis.

- Algunos contactos de un caso índice de TB pulmonar (ver más adelante ¿Cómo busco a los contactos?)
- Menores de 20 años, independientemente de exposición previa conocida y de que presenten algún grado de inmunosupresión.*

No se recomienda la búsqueda sistemática en pacientes en comunidades cerradas (privados de la libertad), trabajadores de la salud y en poblaciones vulnerables (pacientes en situación de calle, usuarios de drogas) salvo que estén incluidos en las poblaciones mencionadas previamente.

¿En qué consiste el tratamiento?

El tratamiento de elección es una toma diaria de Isoniacida (dosis = 5 mg/kg en adultos y 10 mg/kg en niños. Máximo = 300 mg/día) durante 6 meses.

Como alternativa también son efectivos los siguientes esquemas:

- Isoniacida más rifampicina, en tomas diarias, durante 3 meses
- Rifampicina sola, en una toma diaria, durante 3- 4 meses
- Rifapentina e Isoniacida, semanalmente, durante 3 meses

¡RECORDAR!

Es fundamental para el tratamiento de una ITBL haber excluido la presencia de enfermedad activa.

* - Esta recomendación se basa en la situación epidemiológica local argentina que demuestra un aumento sostenido de los casos de TB en adolescentes (Grado D. Opinión de expertos)

¿Cómo busco a los contactos?

¿Qué hago con ellos?^{17-19, 20}

El objetivo global de investigar a los contactos es:

- identificar a quienes tengan una tuberculosis activa previa
- identificar aquellos candidatos con ITB latente que requieran tratamiento
- evitar la infección

¿A quién se considera un caso índice y a quien un contacto?

Un caso índice es aquel paciente en el que se centra la investigación. Suele ser quien se identifica inicialmente con TB activa, aunque no necesariamente es la fuente de infección. Contacto es toda persona expuesta a un caso índice.

Potencialmente cualquier contacto puede adquirir la infección y desarrollar la enfermedad, sin embargo, como el riesgo está íntimamente relacionado con la intensidad y la duración de la exposición, los contactos pueden clasificarse en:

- **Contactos íntimos (conviviente):** se considera a aquellas personas que comparten el mismo espacio por una o más noches, o durante periodos extensos del día (mayor a 4 hs), en los últimos tres meses desde la identificación del caso índice o desde el inicio de los síntomas. Considerar en este grupo al contacto escolar

- **Contactos cercanos o frecuentes:** aquella persona que no es conviviente, pero comparte un mismo espacio cerrado (como lugares de trabajo, estudio o salones de reunión social), durante periodos extensos del día, en los últimos tres meses.
- **Contactos esporádicos:** aquellos que ocasionalmente tienen contacto con el caso índice (ej.: transporte público)

Se recomienda la investigación de los contactos íntimos y los contactos cercanos de todo paciente con Tuberculosis

¿Qué debo hacer?

● Identificar los contactos

Se debe interrogar al caso índice e identificar nombre, apellido, edad y domicilio de todos los contactos íntimos. Por ellos es donde debe comenzar la investigación, idealmente dentro de la primera semana.

Se recomienda una visita activa al domicilio por el equipo de salud, para verificar la información y entrevistar a los contactos, además de evaluar las condiciones estructurales de la vivienda y la condición social de los convivientes.

Una vez finalizada la evaluación, se continúa con los contactos cercanos.

● Priorizar los contactos

Se deben establecer prioridades en la evaluación de los contactos según la probabilidad de tener una forma de TB no diagnosticada, o de presentar un alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Deben evaluarse con prioridad a todo contacto con presencia de síntomas de TB,

Niños/as y menores de 19 años, embarazadas, pacientes con VIH o con otra inmunosupresión y a contactos de una forma de TB MDR/XDR

● Evaluación clínica

El objetivo es poder descartar una tuberculosis activa. Por ende, todos los contactos deben ser interrogados por síntomas de TB (tos, fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso) y si están presentes, continuar con estudios diagnósticos que confirmen o descarten la enfermedad (ver ¿Cómo confirmo el diagnóstico de Tuberculosis?).

En los contactos sin sospecha de enfermedad, se debe evaluar la posibilidad de infección (habitualmente a través de una prueba tuberculínica y una Rx de tórax), para identificar a quienes sería beneficioso tratar (ver Diagnóstico y tratamiento de una ITB Latente).

¿A qué contacto debo tratar?

El tratamiento de los contactos tiene como objetivo disminuir el riesgo de desarrollar una forma de Tuberculosis activa. Es imprescindible antes de iniciar el tratamiento haber descartado la presencia de enfermedad activa.

Deben tratarse a:

Niños, niñas y adolescentes menores de 19 años

Son especialmente vulnerables y tienen un riesgo elevado de desarrollar formas severas de la enfermedad. Es una indicación prioritaria de tratamiento.

- Todos los niños/as y menores de 5 años, **independientemente del resultado** de la prueba de tuberculina, ya que, al presentar un sistema inmune aún inmaduro, no siempre generan una reacción positiva.
- Todo niño/a y adolescente entre 5 y 19 años con una PPD positiva

En niños/as y adolescentes de 5 a 19 años, asintomáticos, con PPD negativa, contacto íntimo o cercano de enfermos bacilíferos, se debe considerar el inicio de tratamiento con isoniacida y luego suspender una vez descartado el viraje tuberculínico en el control del tercer mes si han cesado su exposición por más de dos meses.

Dosis: Isoniacida 10 mg/kg (máximo = 300 mg) en una toma diaria por 6 meses. (Menores de dos años: Isoniacida 15 mgr/kg)

Pacientes con VIH

La infección por HIV es el factor que más impacta en la progresión a formas activas de tuberculosis, así como en el desarrollo de formas diseminadas y graves. Por ende, esta población se considera especialmente vulnerable y debe ser tratada **independientemente del resultado** de la prueba de tuberculina.

Dosis: Isoniacida 300 mg en una toma diaria al menos 6 meses, pudiendo extenderse a 9 meses.

Contactos con viraje tuberculínico

Los contactos con una prueba de tuberculina recientemente positiva (viraje tuberculínico) presentan más riesgo de desarrollar la forma activa de la enfermedad en los siguientes 2 años. Se considera el tratamiento con Isoniacida 300 mg en una toma diaria por 6 meses.

Todo contacto, independientemente de si fue tratado o no, debe tener pautas de alarma ante la aparición de cualquier síntoma que haga sospechar una tuberculosis activa.

Actualmente no hay evidencia fuerte que indique un beneficio en tratar a contactos de TB MDR/XDR, por lo que la investigación debe centrarse en descartar la presencia de enfermedad. Sin embargo, para algunos contactos del hogar, podría considerarse el tratamiento preventivo basado en la evaluación individualizada del riesgo (especialmente en contactos de alto riesgo) y con justificación clínica sólida según indicación de especialista.

¿Qué debo tener en cuenta en poblaciones especiales?^{12,15,16,21}

Embarazo y lactancia

Se recomienda el mismo tratamiento estándar con drogas de primera línea.

A pesar de que todas atraviesan la placenta, no se han demostrado efectos teratogénicos, con excepción de los aminoglucósidos que puede generar ototoxicidad fetal y por tal razón no deben utilizarse.

La lactancia debe continuar y no se debe separar al bebé. La pequeña concentración de droga que pasa a la leche materna no es tóxica para el lactante. La madre debe utilizar un barbijo para amamantar, si posee baciloscopía positiva en esputo.

El recién nacido debe ser vacunado con BCG e iniciar quimioprofilaxis, luego de descartar la forma activa. No olvidar suplementar con piridoxina 25 mg/día a toda mujer embarazada y en período de lactancia bajo tratamiento con isoniacida.

Infección por VIH

La tuberculosis representa la causa de muerte de una de cada tres personas con sida en el mundo; y la coinfección el 26% de todas las muertes por TB. Ambas enfermedades se relacionan mutuamente potenciando los efectos negativos: la TB acelera la progresión de la infección por VIH a sida y, con ello, a la muerte; y

la infección por VIH causa una disminución de la inmunidad empeorando la evolución y la mortalidad de la tuberculosis.

Por ello es fundamental establecer servicios integrados de TB/VIH.

Se debe buscar activamente Tuberculosis en todo paciente con diagnóstico de VIH.

Se debe realizar la prueba de VIH en todo paciente con sospecha o diagnóstico de Tuberculosis

La coinfección TB/VIH presenta algunas particularidades que se deben tener en cuenta:

- **Clínica:** la forma pulmonar es también la forma más frecuente en personas con VIH, sin embargo, la tos crónica y la hemoptisis pueden no estar presentes debido a menor capacidad inflamatoria y menos cavitación. Los síntomas pueden ser sutiles y limitarse a fiebre asociada a un síndrome de impregnación (pérdida de peso y sudoración).
- **Diagnóstico:** la baciloscopía seriada continúa siendo útil para establecer el diagnóstico, pero presenta baja sensibilidad (67%), por ende, todos los casos sospechosos de TB deberán contar también con cultivo y pruebas de sensibilidad a drogas. De estar disponible, Xpert® MTB/RIF debe utilizarse como prueba diagnóstica inicial de elección en pacientes con VIH.
- **Tratamiento:** se utilizan los mismos fármacos y las mismas dosis. Es fundamental, siempre que sea posible, incluir Rifampicina en el esquema. En pacientes bajo tratamiento antirretroviral efectivo (TAR) se recomienda un esquema de 6 meses sobre un esquema de 8 meses o más, salvo para formas pulmonares extensas, óseas, articulares y de SNC.

Conceptos claves para pacientes TB/VIH	Se debe iniciar tratamiento antirretroviral (TAR) dentro de las primeras 8 semanas desde el inicio del tratamiento anti-TB. En caso de inmunosupresión grave (recuento de CD4 < 50/mm ³) debe recibir TAR en un plazo máximo de 2 semanas desde el inicio de tratamiento anti-TB
	Tener en cuenta las interacciones de Rifampicina con el tratamiento antirretroviral, especialmente con Inhibidores de proteasa (IP)
	Iniciar conjuntamente profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX o cotrimoxazol) 1 tableta de 160/800 mg/día por vía oral hasta asegurar un recuento de CD4 mayor a 200/mm ³ .
	El esquema TAR recomendado de primera línea* es: EFV + FTC (o 3TC) + TDF

EFV = Efavirenz; FTC = FT

FTC= Emtricitabina; 3TC = Lamivudina; TDF = Tenofovir

*Tener en cuenta que los regímenes que contienen Efavirenz (de elección por la ausencia significativa de interacciones con Rifampicina) presentan una resistencia primaria superior al 10% en nuestro país, por lo que debe indicarse una prueba de resistencia basal para VIH o un monitoreo estricto para diagnosticar precozmente un fallo viral.

En caso de no disponerse de una prueba de resistencia basal o si la urgencia clínica no permite esperar el resultado de la misma, debe considerarse el uso de inhibidores de integrasa como Raltegravir 400 mg cada 12hs o Dolutegravir 50 mg cada 12hs, sustituyendo Efavirenz.

La Rifampicina es un potente inductor del citocromo P-450, disminuye en un 75-90% las concentraciones plasmáticas de las dosis de los inhibidores de proteasas (Atazanavir/Ritonavir/Darunavir/Lopinavir) por lo que **no deben utilizarse conjuntamente** con estos antirretrovirales.

Si deben incluirse estos ARV, la opción recomendada es el reemplazo de Rifampicina por Rifabutina. La dosis es de 150 mg una vez al día en presencia de IP.

Tuberculosis infantil²²⁻²⁵

Los niños representan una población particularmente vulnerable con mayor riesgo de desarrollar formas severas y/o disemina-

das, asociadas a una alta morbilidad y mortalidad; fundamentalmente los menores de 5 años.

El desarrollo de la enfermedad suele ocurrir dentro de los dos años desde la primoinfección, es por ello que la carga de TB infantil refleja la transmisión reciente y continua dentro de una población y muy posiblemente dentro del núcleo familiar o íntimo.

La presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento presentan algunas particularidades propias.

- **Clínica:** La TB pulmonar es la forma más frecuente en niños. Sus manifestaciones comunes son pérdida o progreso inadecuado de peso, fiebre, tos y fatiga con disminución del grado de actividad. Los síntomas respiratorios pueden ser escasos e involucrar hallazgos por compresión ganglionar de la vía aérea (tos y sibilancias). Las formas extrapulmonares pueden comprometer cualquier órgano (pleura, ganglios linfáticos, SNC) y llegar a ser hasta el 30% de las formas infantiles.

En niños pequeños e inmunosuprimidos predomina la forma diseminada, con focos pulmonares, formas meníngeas y formas abdominales con presencia de adenomegalias, engrosamiento de las paredes intestinales y líquido ascítico.

¡RECORDAR!

En niños pequeños e infantes la probabilidad de que el contagio haya sido dentro del hogar es muy alta. El hallazgo del foco de contagio es de gran ayuda para el diagnóstico.

- **Diagnóstico:**
- **Radiografía de tórax:** solicitar frente y perfil. En la tuberculosis primaria, se observan con frecuencia adenopatías intratorácicas. En la progresión pueden acompañarse de atelectasia, áreas de consolidación con derrame pleural o sin él, consolidación multifocal, bronconeumonía o formas miliares. Las formas radiológicas típicas, con compromiso en campos pulmonares superiores y áreas de cavitación, suelen observarse en niños mayores y adolescentes.

- **Prueba tuberculínica:** el viraje tuberculínico pone en evidencia una infección reciente. Los criterios de positividad son similares al adulto (>5 mm en niños inmunocomprometidos; >10 mm en niños inmunocompetentes).
- **Diagnóstico microbiológico:** la enfermedad en edades pediátricas suele ser paucibacilar por lo que debe solicitarse examen directo y cultivo. En niños que pueden expectorar, la muestra debe ser de esputo seriado.

Para obtener secreciones broncopulmonares de niños pequeños sin capacidad de expectorar, se debe recurrir a muestras de contenido gástrico (5 a 10 ml) a través de una sonda nasogástrica. Debe realizarse por la mañana con 3 o 4 horas de ayuno.

De disponerse, la técnica de Xpert se recomienda como diagnóstico inicial en niños con sospecha de TB resistente o en casos asociados al VIH.

Todas las muestras pediátricas deben siempre ser cultivadas

- **Tratamiento:** consta de dos fases (intensiva y consolidación) y se utilizan los mismos fármacos que en la población adulta. Las dosis recomendadas son las siguientes:

Fármaco	Dosis y rango (mg/kg)	Dosis máxima
Isoniacida	10 (7-15)	300 mg
Rifampicina	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida	35 (30-40)	
Etambutol	20 (15-25)	

En niños menores de 2 años (acetiladores rápidos) se aconseja utilizar la dosis de isoniacida en el rango mayor (15 mg/kg/día) para asegurar niveles adecuados en sangre.

Formas clínicas	Fase Intensiva	Fase de Consolidación
<ul style="list-style-type: none"> • TB pulmonar con baciloscopia negativa • TB ganglionar periferica • Linfadenitis intratorácica 	2 HRZE ⁺	4HR
<ul style="list-style-type: none"> • TB Pulmonar con baciloscopías positivas • Lesiones pulmonares extensas • Extrapulmonar grave (salvo formas meningeas u osteoarticulares) 	2 HRZE	4HR*
<ul style="list-style-type: none"> • TB con compromiso meníngeo u osteoarticular 	2 HRZE	10HR

+ Algunas recomendaciones omiten Etambutol durante la fase inicial de tratamiento siempre y cuando se cumplan las siguientes categorías: Formas no cavitarias, con baciloscopia negativa y VIH negativo; y con presencia de bacilos con sensibilidad confirmada a todas las drogas de primera línea.

*En pacientes con lesiones pulmonares extensas y de mala evolución, formas miliars, y/o enfermos con VIH u otra inmunodeficiencia, considerar extender la fase de continuación de 7 a 10 meses con HR en forma diaria.

¡NO OLVIDAR!

Descartar coinfección con VIH en todo paciente pediátrico con diagnóstico de TB, así como investigar la presencia de TB en todo niño con infección por VIH.

El Programa Nacional cuenta con asociaciones de fármacos dispersables para niños:

- **Doble asociación:** Rifampicina 75 mg / Isoniacida 50 mg
- **Triple asociación:** Rifampicina 75 mg/ Isoniacida 50 mg/ Pirazinamida 150 mg



Precisan agregar entre 5-10 ml de agua y deben ser ingeridas en un plazo no mayor a los 10 minutos de haberse preparado.

Tuberculosis resistentes ¿Cuándo debo sospecharlas?

Son formas de TB causadas por organismos que son resistentes a los fármacos utilizados habitualmente para tratar la enfermedad. Se transmiten de la misma manera que las formas sensibles y no son más infecciosas que estas, sin embargo, constituyen un gran problema de salud pública ya que la falta de reconocimiento y de tratamiento efectivo oportuno permite el avance de la enfermedad y el contagio persistente.

TB multirresistente (MDR) es aquella causada por organismos resistentes a las drogas anti-TB más efectivas: Isoniacida y Rifampicina conjuntamente.

TB extensamente resistente (XDR) es aquella con resistencia a Isoniacida y Rifampicina, más una fluoroquinolona con acción antituberculosa y al menos a una droga inyectable de segunda línea (Kanamicina, Amikacina o Capreomicina).

La resistencia puede desarrollarse en forma primaria, es decir por infección directa por bacilos resistentes; o en forma secundaria, cuando la resistencia se genera durante el tratamiento porque el paciente no realiza el régimen apropiado (tomas y dosis incorrectas, tomas irregulares, abandonos, errores en la prescripción, etc.).

Es fundamental sospechar y diagnosticar a tiempo estas formas de TB resistente para evitar complicaciones graves y contagio a terceros (ver cuadro Grupos de riesgo para TB resistente). El tratamiento debe realizarse en un centro de referencia.

¿Qué puede hacer el equipo de salud para poner Fin a la Tuberculosis?^{5,10,26}

Asegurar una atención digna y un acceso real a la salud

La TB afecta preponderantemente a las poblaciones más vulnerables, entre las que se cuentan las personas con bajos recursos económicos, las minorías étnicas, los migrantes, las personas privadas de su libertad y los pacientes con VIH. No solo cargan con el mayor peso de la enfermedad, sino que la misma tuberculosis es un factor de empobrecimiento debido a los gastos catastróficos que trae aparejada.

La discriminación, el maltrato y la criminalización de estas poblaciones susceptibles, se constituyen en una barrera real al sistema de salud. El equipo debe sortear dicha barrera y asegurar una atención digna y de calidad.

Realizar una búsqueda activa en poblaciones con mayor riesgo

La cantidad de pacientes con un subdiagnóstico de tuberculosis puede ser muy alta en algunos escenarios, sobre todo en poblaciones que no acceden correctamente a los servicios de salud, por su situación de extrema vulnerabilidad o por su complejidad social.

Una **estrategia activa de búsqueda** puede ser decisiva para un diagnóstico y un tratamiento oportunos.

Además de los contactos de un caso índice, se recomienda la búsqueda activa en las siguientes poblaciones de riesgo: pacientes con VIH, diabetes, tratamiento con inmunosupresores (corticoides, biológicos, etc.), pacientes con exposición al sílice, pacientes privados de la libertad, pacientes no tratados que tienen lesiones fibróticas en la radiografía, pacientes en situación de calle, migrantes, poblaciones indígenas y en pacientes con consumo problemático de drogas.

Buscar activamente una tuberculosis en cualquier paciente con tos y expectoración mayor a 15 días, aún si la consulta al sistema de salud no es por estos síntomas.

Garantizar la cobertura de la vacuna BCG

La vacuna BCG (bacilo de Calmette y Guérin) está constituida por bacilos vivos y atenuados. Ha demostrado prevenir las formas graves de TB, en particular la meningitis y la TB miliar, ambas asociadas con una elevada mortalidad en los lactantes y en niños pequeños. Es por ello que debe formar parte del esquema de vacunación infantil.

El equipo de salud debe asegurar la aplicación de la BCG en el recién nacido, **antes del alta en la maternidad** o, en su defecto, durante la primera semana de vida; y verificar en el primer control de salud del recién nacido la aplicación de esta vacuna, para aplicarla en caso de que no se haya realizado.

Los niños no vacunados en la maternidad, con esquemas atrasados, deben recibir una dosis hasta la edad de 6 años inclusive.

Es común que en el sitio de aplicación se forme un nódulo que puede, en algunos casos ulcerarse y luego cicatrizar en tres meses, sin necesidad de ningún tratamiento específico más que la limpieza de la zona. Que no se genere la cicatriz o el nódulo, no significa que el niño no esté protegido.

No se recomienda la revacunación de niños y adolescentes, ni tampoco la vacunación en adultos, ya que la eficacia preventiva contra la TB pulmonar solo ronda el 50%.

Hay un alto riesgo de enfermedad diseminada por BCG en los lactantes infectados por el VIH o en los que sufren alguna forma de inmunodepresión, por lo que la vacuna está **contraindicada** en estos escenarios.

Asegurar el cuidado y el apoyo al paciente para lograr un tratamiento completo

No completar correctamente un tratamiento puede llevar a mayor infectividad, peores resultados y resistencia a los fármacos. Es por ello que la adherencia es un factor crítico. Sin embargo, no es una tarea sencilla (ni para el paciente, ni para el personal de salud) y son muchos los que discontinúan su tratamiento o lo hacen erráticamente si es que no cuentan con un soporte adecuado.

Es fundamental en esta nueva estrategia global para poner fin a la tuberculosis, establecer sistemas de cuidado y apoyo centrados en las necesidades concretas del paciente (materiales, emocionales y de educación).

El equipo de salud debe evaluar la necesidad de implementar una estrategia de **TDO** (ver más arriba). A pesar de que continúa siendo la estrategia recomendada, las revisiones sistemáticas y las experiencias demuestran que no existe un único enfoque efectivo para todos los casos y condiciones. En consecuencia, las interven-

ciones para facilitar la adherencia deben ajustarse a cada situación particular, teniendo en cuenta el contexto cultural y social de cada individuo, de cada familia y de cada comunidad; y deben enfocarse de manera interdisciplinaria y multisectorial, generando políticas audaces y creativas ante cada barrera identificada.

Estudiar y tratar a todos los contactos y las formas de TB latente en grupos de riesgos

Evitar el desarrollo de una forma activa de tuberculosis puede ser un componente esencial para la eliminación y el fin de la enfermedad.

Para lineamientos específicos ver ¿Cómo manejar los contactos? y Diagnóstico y Tratamiento de TB Latente.

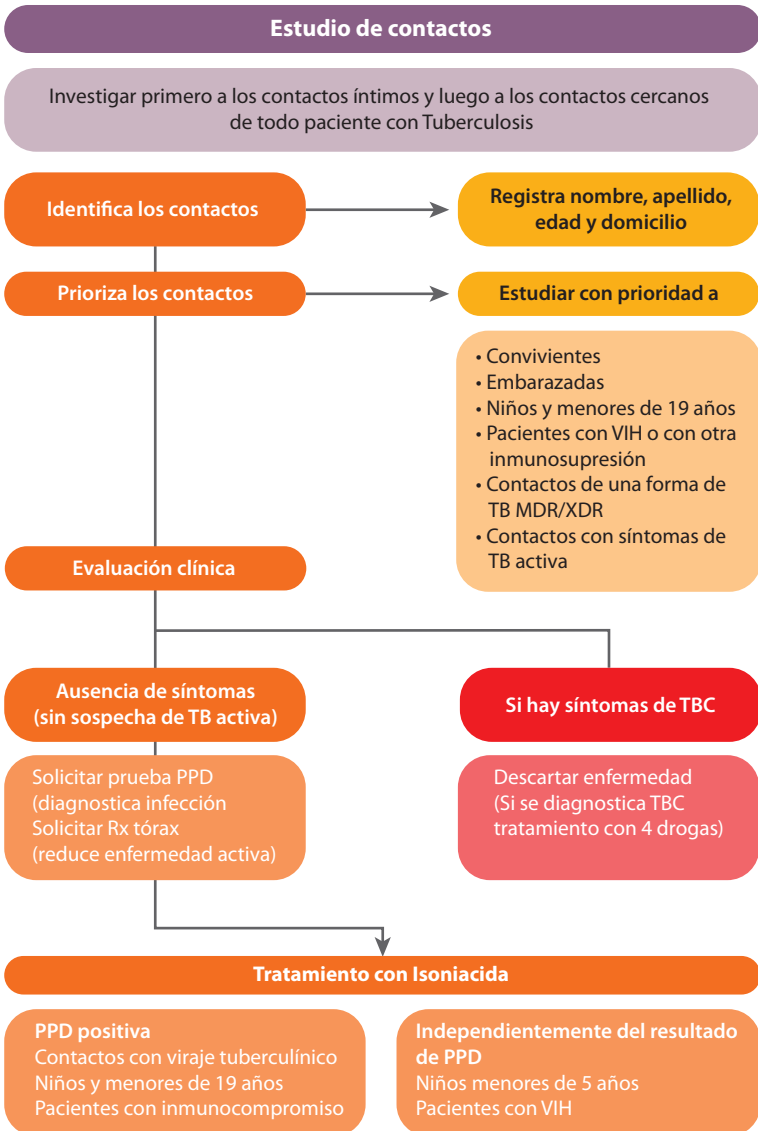
Notificar, registrar y reportar todos los datos

La notificación y el registro de los datos son un componente fundamental para el cuidado individual del paciente y de toda la comunidad. Son necesarios para el monitoreo global y regional de la enfermedad, y también para evaluar constantemente los esfuerzos programáticos con el fin de planificar políticas y estrategias superadoras que concluyan con el objetivo de poner fin a la tuberculosis.

La notificación debe realizarse al momento del diagnóstico y al momento de finalizar el tratamiento. Debe incluir además el estado serológico del paciente con respecto al VIH y la sensibilidad a drogas (de haberse realizado cultivo).

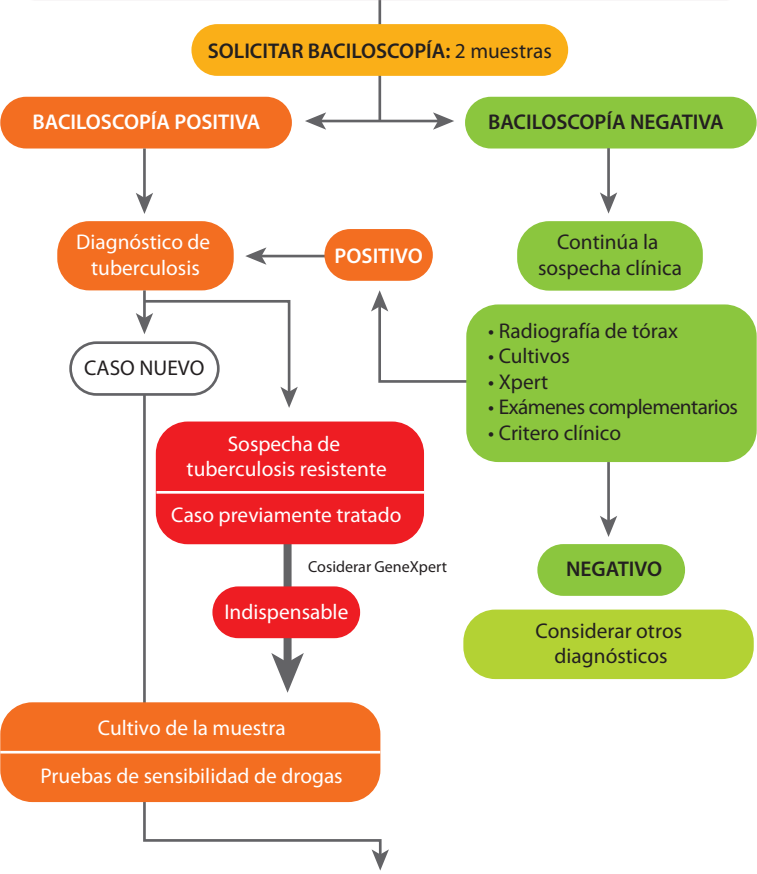
La notificación y el registro de datos es obligatoria y se realiza a través del sistema informático SNVS.2

Flujogramas



SOSPECHA DE TUBERCULOSIS

Sintomático Respiratorio: tos y expectoración por más de 15 días
Otros síntomas: pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, hemoptisis



TRATAMIENTO

- Notifique el caso de tuberculosis.
- Solicite serología para VIH y estudios complementarios.
- Indique tratamiento con soporte centrado en el paciente.
- Evalúe los contactos y realice tratamiento cuando corresponda.
- Evalúe al paciente por lo menos una vez por mes.
- Solicite baciloscopía o cultivo para control del tratamiento.
- Redefina el tratamiento de acuerdo con el resultado y la sensibilidad, si corresponde.

Anexo

Alimentación y Tuberculosis

La nutrición juega un papel fundamental en las personas que padecen tuberculosis.

Las necesidades nutricionales del paciente con TBC son muy variables, éstas dependen del proceso de la enfermedad, la edad del enfermo y el estado nutricional previo.

La mayoría de los pacientes con TBC presentan hiporexia, tienen alteración del sentido del gusto y padecen debilidad muscular.

Objetivos del tratamiento nutricional	Prevenir la desnutrición
	Lograr recuperar o mantener el peso ideal
	Mejorar la función inmune relacionada con la infección
	Alcanzar las necesidades nutricionales individuales

El manejo es individual y los objetivos deben adecuarse a cada caso.

El tratamiento nutricional debe contribuir a resolver los problemas de pérdida de peso, diarrea, apetito, náuseas, y desordenes específicos por deficiencias de micronutrientes.

El Plan alimentario constituye una base importante en el tratamiento, debe ser:

- Adecuado en calorías:
 - Pacientes desnutridos 30 a 40 kcal/kg peso ideal
 - Pacientes asintomáticos 30 a 35 kcal/kg peso ideal
- Rico en proteínas: 15 al 30% del Valor Calórico Total.

Se recomienda una ingesta de 1,2 a 1,5 g/kg. peso ideal; 75 a 100 gr. por día es suficiente.

- Rico en carbohidratos complejos, vitaminas y minerales.
- Fraccionado: 4 comidas principales (desayuno, almuerzo, merienda y cena) y 2 colaciones diarias (media mañana y media tarde)
- De fácil digestión, preparaciones sencillas.
- Preparaciones con elevada densidad calórica (en poco volumen, altas calorías)
- Selección de alimentos:
 - **Lácteos:** preferentemente descremados, leche 500 a 750 ml por día.
 - **Huevo:** promedio 3 unidades por semana y una clara cocida diariamente.
 - **Carnes magras** (vacuna, pollo, pescado) 1 porción por día.
 - **Vegetales variados:** crudos y cocidos, 1 porción en el almuerzo y 1 porción en la cena.
 - **Frutas variadas:** 3 unidades por día
 - **Cereales preferentemente integrales:** 1 porción por día.
 - **Legumbres:** 1 porción 3 a 4 veces por semana.
 - **Agua segura:** 8 vasos por día.

Formas de preparación permitidas: hervidas, al vapor, al horno, parrilla, a la plancha, **NO FRITURAS.**

La ingesta nutricional adecuada, durante el tratamiento de la tuberculosis y la recuperación, es necesaria para restaurar completamente el estado nutricional durante y después del tratamiento.



Lic. Marisela Nuñez
Nutricionista MN 2594

Bibliografía

1. Geneva: World Health Organization; 2018. *Global Tuberculosis Report 2018.*; 2018. <http://apps.who.int/bookorders>.
2. Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud. *Control de La Tuberculosis En Grandes Ciudades de Latinoamérica y El Caribe Lecciones Aprendidas.*; 2017. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/33988/Tuberculosis2017-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
3. Dirección de Sida, Enfermedades de Transmisión Sexual Hy TM de SP de la N. *Boletín Sobre Tuberculosis En La Argentina N° 1.*; 2018. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001141cnt-2018-04_boletin-epidemiologico-tuberculosis.pdf.
4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2017.*; 2017. <http://apps.who.int/bookorders>.
5. Ginebra, Organización Mundial de la Salud 2015 [WHO/HTM/TB/2015.31]. *Implementación de La Estrategia Fin de La TB.* http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential_spanish_web.pdf.
6. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2. doi:10.1038/nrdp.2016.76
7. Centers for Disease Control, and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and T, Prevention Division of Tuberculosis Elimination; 1-320. Centers for Disease Control and Prevention. (2013). Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf.
8. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina 2015. Tuberculosis. GUÍA PARA EL EQUIPO DE SALUD 2da. edición. www.msal.gov.ar.
9. World Health Organization. Implementing tuberculosis diagnostics: A policy framework. 2015. www.who.int/tb.
10. World Health Organization (WHO). Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations. 2013. http://www.who.int/tb/publications/Final_TB_Screening_guidelines.pdf.
11. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis

- and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. 2013. 2014. www.who.int/tb.
12. Organización Panamericana de la Salud. *Coinfección TB/VIH Guía Clínica Regional. Actualización 2017*; 2017. http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34855/9789275319857_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
 13. World Health Organization (WHO). Ginebra 2014. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf;jsessionid=DE8C578B2E19C45A1FD506AD5C36A7A2?sequence=1.
 14. Organización Mundial de la Salud. *Definiciones y Marco de Trabajo Para La Notificación de Tuberculosis. Actualización Diciembre 2014*. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111016/9789243505343_spa.pdf;jsessionid=27A6A594E16B1EEE271D5A4A8C131B04?sequence=1.
 15. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf;jsessionid=A11DEE6A5DBC4739CF29A265B218E6A5?sequence=1>.
 16. Nahid P, Dorman SE, 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. 2016 . doi:10.1093/cid/ciw376
 17. I TC. International Standards for Tuberculosis Care. 2014. doi:10.1016/S1473-3099(06)70628-4
 18. WHO. *Latent Tuberculosis Infection : Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management*; 2018. doi:10.1056/NEJMcp021045
 19. TB CARE I. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-income Countries TB CARE I, The Hague, 2015. 2015.
 20. World Health Organization. *Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low-and Middle-Income Countries*; 2012. http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
 21. Who, The World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th Ed. 2010:160. doi:10.1164/rccm.201012-19490C
 22. World Health Organization (WHO). *Best Practices in Child and Adolescent Tuberculosis Care*; 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274373/9789241514651-eng.pdf?ua=1>.
 23. World Health Organization (WHO). *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children Second Edition*; 2014. www.who.int.

24. Comité Nacional de Neumonología Argentina. *Criterios de Diagnóstico y Tratamiento de La Tuberculosis Infantil.*; 2016. <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/criterios-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-la-tuberculosis-infantil-nbsp2016.pdf>.
25. Organización Mundial de la Salud 2016. *Hoja de Ruta Para Abordar La TB Infantil. Hacia Cero Muertes.*; 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205064/9789243506135_spa.pdf?sequence=1.
26. Organización Mundial de la Salud 2016. *Aplicación de La Estrategía Fin de La TB: Aspectos Esenciales.* www.who.int/about/licensing.
27. Organización Mundial de la Salud 2018. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/

