GOBIERNO REGIONAL
LA LIBERTAD

GERENCIA REGIONAL DE
SALUD

Resolución Directoral

Nº 075-2016-GR-LL/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 18 de Mayo del año 2016.

VISTO:

El expediente administrativo N° 0001394-2016 que contiene el Informe N° 087-2016-GRLL-GRSS/IRENNORTE/DCC/NORMATIVIDAD de fecha 17 de Mayo de 2016, emitido por el Jefe del Departamento de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN-Norte; quien solicita se emita acto resolutivo mediante el cual se adoptan las Guías de Práctica Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y;

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, ante la clara necesidad pública de descentralizar los servicios médicos oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel Macro Regional Nor Oriental los servicios de salud de las enfermedades Neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, mediante Ley Nº 27658 –Ley Marco de Modernización de la Gestión del Estado— establece que el proceso de modernización de la gestión del Estado tiene como finalidad fundamental la obtención de mayores niveles de eficiencia, priorizando y optimizando el uso de los recursos públicos a fin de alcanzar un Estado descentralizado y desconcentrado.

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL-CR, precisa en el literal k) del Artículo 4º que en coordinación con el INEN se deberá innovar, emitir y difundir permanentemente las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares del manejo en el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Art. 16º del ROF, precisa que el Departamento de Control del Cáncer es el órgano Técnico- Normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, en el ámbito de su influencia, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades Neoplásicas, de epidemiologia, de información para la salud, de investigación en oncología y de la docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológica a nivel Macro Región Nor-Oriental del Perú, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, en ese contexto mediante Informe N° 057-2015-DNCC-DICON/INEN suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y Director de la Dirección de Control del Cáncer, precisan que el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" tiene la facultad de adoptar las Guías de Practica Clínica Institucional;

Que, en ese orden de ideas mediante documento del visto el Jefe del Departamento de Control del Cáncer solicita se emita acto resolutivo mediante el cual se disponga el uso de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes oncológicos, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad neumonía en pacientes oncológico, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de tuberculosis pulmonar, Guía de Práctica Clínica de Cáncer Hepatocelular, Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Pancreatitis aguda en Pacientes oncológicos, Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Hemorragia Digestiva masiva en pacientes oncológicos, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad Coronaria Isquémica, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Insuficiencia Cardiaca, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Cardiotoxicidad por Quimioterapia, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Neutropenia Febril, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Diabetes Mellitus, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Hipoglicemia, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Dislipidemias, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Obesidad, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipotiroidismo e Pacientes Oncológicos, Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipertiroidismo e Pacientes Oncológicos, Guía de Práctica Clínica de Estados Hipo glucemicos agudos en diabetes, Guía de Práctica Clínica de estatus convulsivo, Guía de Práctica Clínica de enfermedad coronaria isquémica, Guía de Práctica Clínica de síndromes isquémicos coronarios agudos en el adulto, Guía de Práctica Clínica de trastornos del equilibrio acido base, Guía de Práctica Clínica de shock hipovolemico, Guía de Práctica Clínica de sepsis, Guía de Práctica Clínica de síndrome de distres respiratorio agudo, Guía de Práctica Clínica de insuficiencia respiratoria aguda, Guía de Práctica Clínica de hipertensión endocraneana, Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia, Guía de Práctica Clínica de Diagnostico y Tratamiento de la Metastasis de primario no Determinado;

Que, mediante Decreto Supremo N° 009-2009-MINAM se aprueban las Medidas de Ecoeficiencia para el Sector Publico y que en su Art. 4°, numeral 4.1.1 dispone el uso de dispositivos magnéticos;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783-Ley de Base de la Descentralización, Ley Nº 27867 – Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Ordenanza Regional Nº 008-2011-GR-LL/CR ROF del GORE-LL, de fecha 16 de Setiembre del 2011, que Modifican el Organigrama Estructural y Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Gobierno Regional de La Libertad, Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN NORTE, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2014-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes.

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el USO de las **GUIAS DE DE PRACTICA CLINICA**, para el Departamento de Atención Médica Especializada, para el Servicio de Medicina Critica, Servicio de Especialidad Médica y de Consultorio Externo, las mismas que se detallan a continuación:

1. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes oncológicos.
2. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad neumonía en pacientes oncológico.
3. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de tuberculosis pulmonar.
4. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Hepatocelular.
5. Guía de Práctica Clínica para Diagnostico Tratamiento de cirrosis hepática.

6. Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Pancreatitis aguda en Pacientes oncológicos.
7. Guía de Práctica Clínica para Diagnostico y Tratamiento de la Hemorragia Digestiva masiva en pacientes oncológicos.
8. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad Coronaria Isquémica.
9. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Insuficiencia Cardiaca.
10. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Cardiotoxicidad por Quimioterapia.
11. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Neutropenia Febril.
12. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Diabetes Mellitus.
13. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Hipoglicemia.
14. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Dislipidemias.
15. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento de la Obesidad.
16. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipotiroidismo e Pacientes Oncológicos.
17. Guía de Práctica Clínica para el Diagnostico y Tratamiento del Hipertiroidismo e Pacientes Oncológicos.
18. Guía de Práctica Clínica de Estados Hipo glucemicos agudos en diabetes.
19. Guía de Práctica Clínica de estatus convulsivo.
20. Guía de Práctica Clínica de enfermedad coronaria isquémica.
21. Guía de Práctica Clínica de síndromes isquémicos coronarios agudos en el adulto.
22. Guía de Práctica Clínica de trastornos del equilibrio acido base.
23. Guía de Práctica Clínica de shock hipovolemico.
24. Guía de Práctica Clínica de sepsis.
25. Guía de Práctica Clínica de síndrome de distres respiratorio agudo.
26. Guía de Práctica Clínica de insuficiencia respiratoria aguda.
27. Guía de Práctica Clínica de hipertensión endocraneana.
28. Guía de Práctica Clínica para el control de la emesis inducida por quimioterapia
29. Guía de Práctica Clínica de Diagnostico y Tratamiento de la Metastasis de primario no Determinado.

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR, la difusión de la presente Resolución al Servicio de Normatividad- Departamento del Control de Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR, a la Responsable de La Unidad de Informática la publicación de la presente resolución en la página Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte, para conocimiento público.

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y las Guías de Práctica detalladas en el artículo primero, en el modo y forma de ley, teniendo en cuenta lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 009-2009-MINAM.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

MAGV
RNV
UPAE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. Marco Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
IREN-NORTE - Dr. Luis Pinillos Ganoza

GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

Distribución:

D.A.E	(01)
SSMED.CRT.	(01)
SS. ESP. MED.	(01)
Consultorio Ext.	(01)
Unidad de Informática	(01)
Archivo	

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRÁCTICA CLINICA DE NEUMOLOGIA:

- **PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**
- **PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NEUMONÍA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**
- **PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR**

TRUJILLO-PERU

2016

M.C. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. RODRIGO NUÑEZ VILCHEZ
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRÁCTICA CLINICA DE NEUMOLOGIA:

- **PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**
- **PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NEUMONÍA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**
- **PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR**

TRUJILLO-PERU

2016

Dr. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. RODRIGO NUÑEZ VILCHEZ
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

GUÍA TECNICA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad por Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Pacientes Oncológicos.

II. OBJETIVO

Estandarizar criterios de diagnóstico, y tratamiento de pacientes oncológicos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Los Institutos Regionales, y Hospitales que cuenten con servicios oncológicos a nivel nacional pueden aplicarla o citarla como referencia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Código CIE –10 : J 44.8

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable, se caracteriza por una limitación al flujo de aire persistente, progresivo y se asocia con una respuesta inflamatoria de la vía aérea y pulmonar debido a partículas o gases nocivos.

La limitación crónica al flujo de aire se debe a la afectación de las pequeñas vías aéreas (bronquiolitis obstructiva) y la destrucción parenquimatosa (enfisema).La contribución relativa de cada uno de estos factores varía de un individuo a otro.

La limitación al flujo de aire se mide por la espirometría, puesto que es la prueba de mayor disponibilidad y reproductibilidad para el estudio de la función pulmonar.

5.2. ETIOLOGÍA

El humo de tabaco es el principal factor de riesgo para la EPOC. Por lo tanto la implementación de programas de cesación de tabaquismo es, a la vez que una medida preventiva, una forma importante de intervención en pacientes que ya presentan la enfermedad. Sin embargo, si bien el tabaquismo es el factor de riesgo mejor conocido para la EPOC, no es el único. Estudios epidemiológicos han puesto en evidencia que individuos no fumadores pueden desarrollar obstrucción crónica al flujo de aire.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones anatomopatológicas características de la EPOC pueden encontrarse en las vías aéreas centrales y periféricas, el parénquima y la circulación pulmonar. Existe un proceso inflamatorio crónico con aumento de células inflamatorias específicas que conlleva ciclos repetidos de lesión y reparación de la pared de la vía aérea y produce el remodelado estructural. Generalmente la inflamación y el remodelado aumentan con la severidad de la enfermedad y persisten al dejar de fumar. La inflamación pulmonar en los pacientes con EPOC parece ser una respuesta ampliada de la respuesta inflamatoria normal del pulmón a irritantes como el humo del tabaco. No se conoce el mecanismo por el que se produce esta respuesta, pero podría estar determinada genéticamente. Se desconoce la causa por la cual algunos sujetos no fumadores desarrollan una EPOC. Además de la inflamación, otros dos procesos que parecen ser relevantes en la patogénesis de la EPOC son el estrés oxidativo y desequilibrio de enzimas proteolíticas y anti proteasas en el pulmón todo en pacientes con enfermedad grave, que incide en la supervivencia y las comorbilidades asociadas.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los datos sobre prevalencia de la EPOC pueden verse afectados por distintos factores como metodología del muestreo, tasa de respuesta, calidad de la espirometría y uso de espirometría pre o postbroncodilatador. A pesar de estas dificultades, han surgido datos sobre la prevalencia de la enfermedad. Un meta-análisis realizado sobre estudios de prevalencia en28 países entre 1990 y 2004 y un estudio realizado en Japón, muestran que la prevalencia de EPOC (Estadio I y superior) es mayor en fumadores y ex fumadores que en no fumadores, en individuos mayores de 40 años y en hombres.

Morbilidad:
Los datos sobre morbilidad surgen de las consultas médicas, de las visitas a los servicios de urgencia y las hospitalizaciones. Aunque la información sobre la morbilidad es menor y menos confiable que los datos sobre mortalidad, los pocos datos disponibles indican que la morbilidad debida a la EPOC aumenta con la edad.

La morbilidad por EPOC puede estar asociada a otras comobilidades (p.ejemplo, enfermedades músculo-esqueléticas, diabetes mellitus) que si bien no están directamente relacionadas con la EPOC, impactan sobre el estado de salud del paciente y pueden interferir con el tratamiento de la enfermedad.

Mortalidad:
La EPOC es una de las causas más importantes de mortalidad en la mayoría de los países. El Estudio del Impacto Global de las Enfermedades ha estimado que la EPOC, que era la sexta causa de muerte en 1990, será para el año 2020 la tercera causa de mortalidad a nivel mundial. Este aumento en la mortalidad se debe a la epidemia de tabaquismo y a un cambio en las características demográficas en la mayoría de los países, por una mayor expectativa de vida de la población.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio ambiente

Exposiciones a partículas:

La exposición laboral incluye polvos orgánicos e inorgánicos, sustancias químicas y

vapores. Según la American Thoracic Society (ATS Statement) entre el 10 y el 20% de los síntomas o anormalidades funcionales por EPOC serían causados por exposición laboral.

La contaminación de espacios cerrados, a partir de combustibles utilizados para cocinar y calentar ambientes pobremente ventilados, en particular en mujeres en países en vías de desarrollo, ha sido implicada como factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC. La evidencia en este sentido crece y se dispone de estudios de caso-control y buen diseño que lo confirman. Los altos grados de contaminación ambiental urbana son lesivos para los individuos con enfermedades cardiacas o pulmonares pero el papel de la contaminación ambiental como causa de EPOC es incierto.

Infecciones:

El antecedente de infecciones respiratorias graves en la infancia se ha asociado a una reducción de la función pulmonar y a un incremento de los síntomas respiratorios en la edad adulta

5.5.2. Estilos de Vida

Exposiciones a partículas:

Los fumadores de cigarrillos presentan una prevalencia más alta de anormalidades de la función pulmonar y síntomas respiratorios, una mayor proporción anual de reducción del FEV1 y una tasa de muerte por EPOC superior a la de los no fumadores. Los fumadores de pipa y de cigarros presentan tasas de morbimortalidad por EPOC más elevadas que los no fumadores, aunque éstas son más reducidas que en los fumadores de cigarrillos. Otras formas de tabaquismo popular en algunos países, también son factor de riesgo para la enfermedad. La exposición pasiva al humo del tabaco también puede contribuir a padecer síntomas respiratorios y EPOC, por el incremento de la carga total de partículas y gases inhalados. Fumar durante el embarazo también puede poner en riesgo al feto, afectando el crecimiento intrauterino y desarrollo del pulmón y, posiblemente, condicionando el sistema inmunológico

Situación socioeconómica:

Distintas evidencias de muestran que el riesgo de desarrollar EPOC se relaciona inversamente con la situación socio económica. Sin embargo, no se ha aclarado siesta situación refleja la exposición a contaminantes ambientales, el hacinamiento, la mala alimentación o a otros factores relacionados con la situación socioeconómica

5.5.3. Factores Hereditarios

Genes:

El factor genético mejor documentado es el déficit hereditario de la enzima alfa-1-antitripsina.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.2. Signos y Síntomas

Los síntomas característicos de la EPOC son la disnea, tos y expectoración, de evolución crónica y progresiva. Sin embargo, algunos individuos desarrollan una limitación importante al flujo de aire, sin presentar síntomas de tos ni de aumento de la expectoración

Disnea
Es un síntoma cardinal, causa de discapacidad y ansiedad. Se describe como una sensación de incremento esfuerzo para respirar, pesadez, falta de aire, o jadeo.

Tos
Frecuentemente el primer síntoma de desarrollo, es frecuentemente. Inicialmente intermitente, luego diaria y luego a lo largo del día. Puede ser no productiva. En algunos casos, la limitación significativa al flujo aéreo puede desarrollarse sin la presencia de tos.

Producción de Esputo
Comúnmente tienen pequeñas cantidades de esputo luego de la tos. La producción de esputo es difícil de valorar. La presencia de esputo purulento refleja un incremento de mediadores inflamatorios.

6.1.3. Interacción Cronológica

La tos crónica y el aumento de la expectoración preceden frecuentemente en varios años al desarrollo de la limitación del flujo de aire, lo que ofrece una oportunidad única para identificar fumadores y otros individuos con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad e intervenir en estadios más tempranos de la EPOC.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

Considerar la posibilidad de EPOC y practicar una espirometría si están presentes algunos de estos indicadores en un individuo mayor de 40 años. Estos no son diagnósticos por sí mismos, pero la presencia de varios indicadores incrementa la probabilidad de tener EPOC. Se requiere una espirometría para establecer el diagnóstico de EPOC.

Disnea que es:	Progresiva (empeora con el paso del tiempo) Más importante con el esfuerzo Persistente (está presente todos los días) Referida por el paciente como: "aumento del esfuerzo para respirar", "pesadez", "sed de aire", "falta de aliento"
Tos crónica:	Puede ser intermitentemente o improductiva
Aumento crónico de la producción de esputo:	Cualquier patrón de aumento de la producción crónica de esputo puede ser indicativo de EPOC
Antecedentes de exposición a factores de riesgo, en especial:	**Tabaquismo** Polvos o sustancias químicas laborales Humo de combustibles usados para cocinar o calentar ambientes.

6.2.2. Diagnóstico Diferencial: Causas de tos crónica

INTRATORACICAS
Asma
Cáncer de Pulmón
Tuberculosis
Bronquiectasias
ICC
Fibrosis quística

EXTRATORACICAS

Rinitis alérgica

RGE

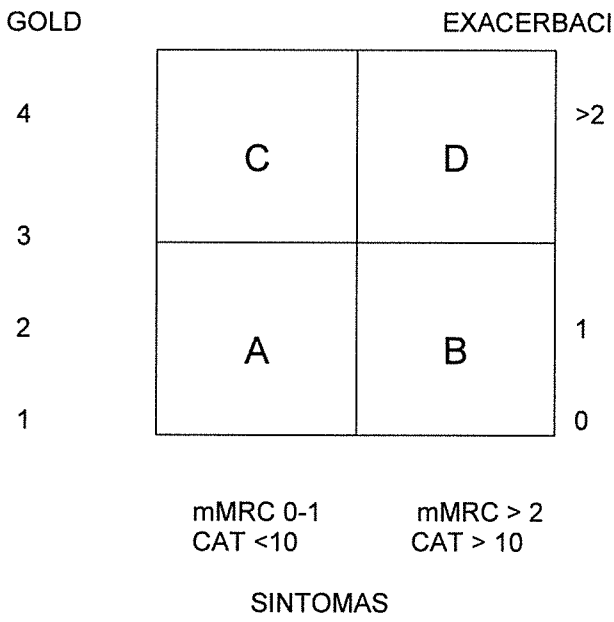
Medicación (IECA)

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS: Cuestionarios validados MRC y CAT
EVALUACIÓN DE LAS EXACERBACIONES

Asociación entre síntomas, clasificación espirómetrica y el riesgo de exacerbaciones:



6.3.2. De Imágenes

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX
No es útil en el diagnóstico, útil para excluir alternativas diagnósticas y establecer la presencia de comorbilidades.

TOMOGRAFÍA DE TÓRAX
Puede ayudar en el diagnóstico diferencial. Cuando un procedimiento quirúrgico como la reducción del volumen pulmonar es contemplado

6.3.3. De Exámenes Especializados Complementarios

ESPIROMETRIA
La presencia de una post-broncodilatación FEV1/FVC < 0.70 confirma la limitación al flujo aéreo compatible con EPOC.

DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO) Exiben atrapamiento aéreo tempranamente en la enfermedad y la limitación al flujo aére empeora la hiperinflación. Ayuda a caracterizar la severidad del EPOC

ANÁLISIS DE GASES ARTERIALES (AGA)
Evalúa la necesidad de oxigenoterapia

SCREENING DEL DÉFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINA
Una concentración sérica de alfa-1 anitripsina inferior al 15-20% del valor normal es altamente sugestivo de déficit de alfa-1 anitripsina homocigoto.

TEST DE EJERCISIO: WALKING TEST 6 MINUTES
Es un poderoso indicador del deterioro y predictor de pronóstico.

Clasificación de la Severidad de Limitación al Flujo Aéreo

GOLD 1: LEVE	FEV1 >80
GOLD 2. MODERADO	50 > FEV1 < 80
GOLD 3: SEVERO	30 > FEV1 < 50
GOLD 4: MUY SEVERO	FEV1 <30

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas Generales y Preventivas

CESACIÓN DE FUMAR
IDENTIFICACIÓN Y REDUCCIÓN DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL,
IDENTIFICACIÓN Y REDUCCIÓN CONTAMINANTES DOMICILIARIOS Y EXTERNOS.

6.4.2. Terapéutica

BRONCODILATADORES:

- B-2 AGONISTAS: Relajan la musculatura de la vía aérea por estimulación de los receptores adrenérgicos B-2. El efecto de los B-2 de acción corta dura entre 4 a 6 horas. Mejora el FEV1 y los síntomas. B-2 de acción larga tienen una duración de 12 horas, mejoran el FEV1 y volúmenes pulmonares, disnea, calidad de vida y exacerbaciones.

- ANTICOLINÉRGICOS: Bloquea el efecto de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. Tiotropio reduce las exacerbaciones y hospitalizaciones, mejora los síntomas y estado salud; mejora el efecto de la rehabilitación.

- METILXANTINAS: Controversiales

- TERAPIA BRONCODILATADORA COMBINADA: Produce un mayor incremento del FEV1.

CORTICOIDES:

- CORTICOIDES INHALADOS: El efecto de la inflamación pulmonar y sistémica es controversial. Mejora los síntomas, calidad de vida y reduce la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC con FEV1 < 60 del predicho.

- COMBINACIÓN CORTICOIDES/BRONCODILATADORES INHALADOS: Es más efectivo en mejorar la función y disminuir las exacerbaciones en paciente con EPOC moderado a severo.

- CORTICOIDES ORALES: Los efectos en EPOC son limitados.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-4

OTROS:

- VACUNAS: Influenza y Pneumococo
- TERAPIA DE SUPLEMENTO DE ALFA-1 ANTITRIPSINA
- ANTIBIÓTICOS: No efectos sobre la frecuencia de las exacerbaciones
- MUCOLITICOS: Reducen las exacerbaciones
- INMUNOREGULADORES: Disminución de severidad y frecuencia de exacerbaciones.
- ANTITUSÍGENOS: No recomendados
- VASODILATADORES: No recomendados

TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

- REHABILITACIÓN
- OXIGENOTERAPIA
- SOPORTE VENTILATORIO: VENTILACIÓN MÉCANICA NO INVASIVA
- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

La relación dosis-respuesta para todas las clases de broncodilatadores es relativamente plana, si se utiliza el FEV1 como variable de respuesta. Los efectos secundarios son también dependientes de la dosis.

En la EPOC, no se recomienda el tratamiento con glucocorticosteroides orales a largo plazo. Uno de los efectos secundarios del tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos a largo plazo es la miopatía esteroidea, que puede contribuir al desarrollo de debilidad muscular, reducción de la funcionalidad e insuficiencia respiratoria en pacientes con EPOC avanzada.

B-2 AGONISTAS: Taquicardia Sinusal, Disturbios Rítmicos Cardiacos, Temblor, Hipokalemia.

ANTICOLINERGICOS: Sequedad mucosa oral, Sabor metálico, Mínimo aumento de eventos cardiovasculares, Glaucoma agudo.

VII. ANEXOS

1. INICIAL TERAPIA FARMACOLÓGICA EN EPOC

GRUPO	PRIMERA OPCIÓN	SEGUNDA OPCIÓN	OPCIÓN ATERNATIVA
A	Anticolinérgicos acción corta o Agonistas beta2 de acción corta	Anticolinérgicos acción larga o Agonistas beta2 de acción larga o Anticolinérgicos acción corta y Agonistas beta2de acción corta	Teofilina
B	Anticolinérgicos acción larga o Agonistas beta2 de acción larga	Anticolinérgicos acción larga y Agonistas beta2 de acción larga	Agonistas beta2de acción corta y/o Anticolinérgicos acción corta Teofilina
C	Corticoides inhalados + Agonistas beta2 de acción larga o Anticolinérgicos acción larga	Anticolinérgicos acción larga y Agonistas beta2 de acción larga	Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 Agonistas beta2de acción corta y/o Anticolinérgicos acción corta Teofilina
D	Corticoides inhalados + Agonistas beta2 de acción larga o Anticolinérgicos acción larga	Corticoides inhalados y Anticolinérgicos acción larga o Corticoides inhalados + Agonistas beta2 de acción larga y Anticolinérgicos acción larga o Corticoides inhalados + Agonistas beta2 de acción larga e Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 o Anticolinérgicos acción larga y Agonistas beta2 de acción larga o Anticolinérgicos acción larga e Inhibidores de la fosfodiesterasa-4	Carbocisteína Agonistas beta2de acción corta y/o Anticolinérgicos acción corta Teofilina

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti A, Casanova C, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. Arch Bronconeumol 2008; 44(5):271-281.

2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(6):532-555.

3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23(6):932-946.

4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349(9064):1498-1504.

5. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2000; 160(11):1683-1689.

6. P ena VS, Miravitlles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, et al. Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD. Chest 2000; 118(4):981-989.

7. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, et al. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: A Large, Population-based Survey. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(8):753-760.

8. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370(9589):741-750.

9. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28(3):523-532.

10. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366(9500):1875-1881.

11. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolivar F, et al. Prevalence of COPD in Five Colombian Cities Situated at Low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study). Chest 2008; 133(2):343-349.

12. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. Thorax 2008; 63(12):1046-1051.

13. Talamo C, Montes de Oca M, Albert R, Perez-Padilla R, et al. Diagnostic Labeling of COPD in Five Latin American Cities. Chest 2007; 131(1):60-67.

14. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, et al. COPD in Chinese nonsmokers. Eur Respir J 2009; 33(3):509-518.

15. E isner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(5):693-718.

16. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. Respirology 2003; 8(2):192-198.

17. Menezes AM, Lopez MV, Hallal PC, Muino A, et al. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. BMC Public Health 2009; 9:151.

18. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. Chest 1996; 109(1):115-119.

19. P erez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Pare P, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(3 Pt 1):701-706.

20. Chapman RS, He X, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. BMJ 2005; 331(7524):1050.

21. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. Eur Respir J 2007; 30(6):1180-1185.

22. Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. Thorax 1997; 52(9):820-827.

23. Rennard SI, Vestbo J. Natural Histories of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2008; 5(9):878- 883.

24. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. American Journal of Epidemiology 2002; 156(8):738-746.

25. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005; 365(9478):2225-2236.

26. McClosey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, et al. Siblings of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Have a Significant Risk of Airflow Obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(8):1419-1424.

27. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, Muino A, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. Eur Respir J 2010; 36(5):1034-1041.

28. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350(26):2645-2653.

29. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2009; 360(23):2445-2454.

30. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33(5):1165-1185.

31. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2007; 28(3):479-513, v.

32. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, et al. Smoking Cessation and Lung Function in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease . The Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2):381-390.

33. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. Eur Respir J 2007; 30(3):467-471.

34. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, et al. COPDrelated morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. Eur Respir J 2008; 32(4):844-853.

35. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, et al. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(1):3-10.

36. P atel BD, Coxson HO, Pillai SG, Agusti AGN, et al. Airway Wall Thickening and Emphysema Show Independent Familial Aggregation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(5):500-505.

37. Garcia-Aymerich J, Agusti A, Barbera JA, Belda J, et al. [Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. Arch Bronconeumol 2009; 45(3):129-138.

38. Sverzellati N, Calabro E, Randi G, La Vecchia C, et al. Sex differences in emphysema phenotype in smokers without airflow obstruction. Eur Respir J 2009; 33(6):1320-1328.

39. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, et al. The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality: A Randomized Clinical Trial. Ann Intern Med 2005; 142(4):233-239.

40. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. Chest 1993; 104(1):254-258.

41. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54(7):581-586.

42. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(6 Pt 1):1791-1797.

43. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, et al. Body mass, fatfree body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(1):79-83.

44. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, Halbert RJ, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. Pulm Pharmacol Ther 2010; 23(1):29-35.

45. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. Chest 2005; 128(1):55-61.

46. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. Respir Med 2010; 104(6):849-857.

47. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 20(3):564-569.

48. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. Chest 2007; 132(6):1778-1785.

49. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, et al. The 6 minute walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. Eur Respir J 2010.

50. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. Chest 2008; 134(4):746-752.

51. P into-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J 2004; 23(1):28-33.

52. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, et al. The bodymass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350(10):1005-1012.

53. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002; 121(5):1434-1440.

54. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60(11):925-931.

55. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(6):1002-1007.

56. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. Eur Respir J 2006; 28(6):1245-1257.

57. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(4 Pt 1):959-967.

58. Kessler R, Faller M, Fougaut G, Mennecier B, Weitsenblum E. Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(1):158-164.

59. Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, ontrolled trial. Patient Educ Couns 2004; 52(3):259-266.

60. Bodner ME, Dean E. Advice as a smoking cessation strategy: a systematic review and implications for physical therapists. Physiother Theory Pract 2009; 25(5-6):369-407.

61. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. Arch Intern Med 2006; 166(15):1561-1568.

62. Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2):CD002999.

63. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilmann A, et al. Improved Biomass Stove Intervention in Rural Mexico: Impact on the Respiratory Health of Women. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(7):649-656.

64. P oole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD002733.

65. Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. Vaccine 2008; 26(33):4284-4289.

66. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. Respir Med 2008; 102(5):642-650.

67. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD000998.

68. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax 2006; 61(9):772-778.

69. Barnes PJ. Bronchodilators: Basic pharmacology. Chronic Obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Halt, 1995: 391-397.

70. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. Chest 1994; 105(5):1411-1419.

71. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115(4):957-965.

72. O 'Donnell DE, Flage T, Gerken F, Hamilton A, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J 2004; 23(6):832-840.

73. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. Eur Respir J 2002; 19(5):936-943.

74. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Kesten S. Improvement in Exercise Tolerance With the Combination of Tiotropium and Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD*. Chest 2005; 127(3):809-817.

75. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(4):1283-1289.

76. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, et al. Prevention of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Tiotropium, a Once-Daily Inhaled Anticholinergic Bronchodilator. Ann Intern Med 2005; 143(5):317-326.

77. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359(15):1543-1554.

78. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje T, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19(2):209-216.

GUÍA TÉCNICA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NEUMONÍA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad de la enfermedad Neumonía en pacientes oncológicos

II. OBJETIVO

Estandarizar criterios de diagnóstico, y tratamiento de pacientes oncológicos con enfermedad Neumonía.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los Institutos Regionales, y Hospitales que cuenten con servicios oncológicos a nivel nacional pueden aplicarla o citarla como referencia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD NEUMONÍA EN EL PACIENTE INMUNO SUPRIMIDO

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Código CIE –10 : J18

5.1. DEFINICIÓN

El número de pacientes inmunodeprimidos ha experimentado un importante aumento en las últimas décadas, debido en parte, a los avances experimentados en diversas áreas, entre las que destacan los tratamientos quimioterápicos onco-hematológicos y el desarrollo de trasplantes de órgano sólido y de médula osea, como alternativa terapéutica a enfermedades mortales. La epidemia causada por el VIH ha sido otro factor determinante del aumento de esta población. Pero el término inmunodepresión es muy amplio, abarcando desde enfermedades leves a graves, e incluye otras circunstancias congénitas y adquiridas como son las anomalías inmunitarias congénitas, el uso de corticoides u otros fármacos inmunosupresores, la esplenectomía, el déficit de complemento, y las enfermedades subyacentes graves como la insuficiencia renal, diabetes y conectivopatías, entre otras.

Las infecciones constituyen la primera causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. Entre las complicaciones infecciosas, las neumonías ocupan un lugar destacado por su elevada frecuencia y gravedad. La incidencia de neumonías depende de la situación subyacente. En los receptores de trasplante de órgano sólido la incidencia de neumonía depende del órgano trasplantado, oscilando en el trasplantado cardiaco entre el 14% y 38%, en el hepático entre 5% y 34%, en el renal es inferior al 10%, mientras que en el trasplante de pulmón y de pulmón-corazón es superior al 50%. En el paciente neutropénico la incidencia de neumonía es menor oscilando entre el 0,5% y el 10%. En el paciente con infección por el VIH la incidencia de neumonías es superior a la de la población general, siendo, en el caso de las neumonías bacterianas, 6 veces superior (5,5 vs. 0,9 episodios/100 pacientes/año). A pesar de los avances en el tratamiento antimicrobiano las infecciones pulmonares en el paciente inmuno deprimido siguen teniendo una mortalidad elevada, que puede ser

superior al 50% en pacientes con micosis invasivas o en neutropénicos con neumonia bacteriemica. En el paciente infectado por el VIH las neumonías suponen la primera causa de muerte. La instauración precoz de un tratamiento antimicrobiano adecuado es fundamental para reducir la mortalidad, sobre todo en los enfermos más inmunodeprimidos, y en casos de presentación grave.

5.2. - 5.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El término de huésped inmunodeprimido se aplica a una amplia variedad de pacientes con diferentes alteraciones de los mecanismos de defensa inmunitaria. Desde el punto de vista práctico es útil diferenciar tres grandes grupos de pacientes inmunodeprimidos: aquellos en los que predomina un deterioro en el número y función de los granulocitos, los que presentan un deterioro inmunocelular, y finalmente aquellos que presentan un menoscabo de la inmunidad humoral. La definición del déficit predominante es útil pues orientará a la etiología más probable y al tipo de tratamiento a recomendar (Tabla 1). Una función granulocítica alterada ocurre fundamentalmente en los enfermos neoplásicos sometidos a tratamientos citotóxicos y aquellos que se encuentran en las primeras 3-4 semanas postrasplante de médula ósea. Estos pacientes están sujetos a infecciones por bacterias piógenas y hongos filamentosos.

Un déficit inmunocelular puede observarse en múltiples situaciones como en el trasplante de órgano sólido y de médula ósea, en la infección por el VIH, con el uso de corticoides y otros fármacos inmunosupresores, en enfermedades hematológicas como la enfermedad de Hodgkin, la leucemia linfoide aguda, leucemia linfoide crónica, la radioterapia y en la enfermedad injerto contra huésped. Este déficit predispone al padecimiento de infecciones poco frecuentes en el resto de la población como son bacterias (*Legionella spp., Nocardia spp., Listeria monocytogenes, Salmonella spp., Rhodococcus equi*, micobacterias), virus (citomegalovirus [CMV], virus herpes simple [VHS], virus respiratorio sincitial [VRS],virus varicela-zoster [VVZ], virus Epstein-Barr [VEB], hongos (*Pneumocystis carinii, Aspergillus spp., Cryptococcus neoformans*), protozoos (*Toxopiasma gondii, Cryptosporidium*) y helmintos (*Strongyloides*). Y etiologías más frecuentes.

El deterioro de la inmunidad humoral predispone al padecimiento de infecciones por bacterias encapsuladas como Streptococcus pneumoníae, Haemophilus influenzae y Neíssería meningitidis. Este déficit ocurre principalmente en el paciente con mieloma. Con frecuencia en un mismo paciente coexisten diversos déficits inmunológicos aunque uno sea el predominante, como ocurre en el paciente con infección por el VIH o los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico. En otros grupos, como en el paciente trasplantado, el déficit inmunológico predominante dependerá del tiempo transcurrido desde el trasplante. En el paciente trasplantado de médula ósea desde la semana previa al trasplante hasta 2-3 semanas tras éste existe una profunda neutropenia. A partir de la 4ª semana existe un deterioro importante de toda la inmunidad que se normaliza gradualmente entre el 6º y 12º mes. A partir del sexto mes puede aparecer la enfermedad injerto contra huésped, lo que supone un aumento de infecciones bacterianas encapsuladas debido a un deterioro de la inmunidad humoral.

Receptores de trasplante

En el paciente trasplantado confluyen una serie de factores de riesgo de neumonía sin

igual en otros grupos de pacientes. Las enfermedades subyacentes, una intervención quirúrgica mayor, la instrumentación intensiva y la inmunosupresión farmacológica hacen a estos pacientes especialmente susceptibles a infecciones por bacterias y hongos nosocomiales, patógenos oportunistas y bacterias comunitarias.

En la fase inmediata postrasplante los factores predisponentes son similares a los de la neumonía nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Estos factores incluyen: tratamiento antibiótico previo, aspiración de secreciones faríngeas y gástricas, diseminación hematógena desde focos lejanos e intubación prolongada. El segundo periodo de mayor riesgo ocurre a partir del segundo mes, cuando se ha desarrollado por completo la inmunodepresión. En este periodo existe una mayor susceptibilidad para patógenos oportunistas y los factores relacionados han sido la presencia de rechazo, el uso de altas dosis de corticoides y gammaglobulina antilinfocítica, y la enfermedad por CMV. En una serie de 50 trasplantes cardiacos el desarrollo de neumonía se asoció a la reintubación postrasplante y la inmunodepresión con dosis altas de corticoides. En el trasplante hepático, en una serie de 101 pacientes, se ha asociado el desarrollo de neumonía con la recurrencia de la hepatitis por VHC, la gravedad de la enfermedad hepática previa al trasplante y el uso de corticoides. La calidad e intensidad del tratamiento inmunosupresor condiciona la frecuencia y tipo de neumonía. El uso de OKT3 se ha asociado al desarrollo de aspergilosis pulmonar en el trasplante hepático y de neumonías por CMV en el trasplante cardiaco. El tratamiento inmunosupresor prolongado, fundamentalmente con corticoides y tracolimus, y la enfermedad por CMV predisponen al padecimiento de neumonía por *P. carinii.* El tipo de órgano trasplantado es otro factor fundamental de riesgo de neumonía.

El trasplante pulmonar es el de mayor incidencia de neumonía. Los factores que determinan la vulnerabilidad del pulmón a la infección son múltiples: la isquemia durante el transporte, la interrupción de vasos linfáticos y de arterias bronquiales, la ablación del reflejo tusígeno por cleba o de la anastomosis traqueal, la exposición al exterior de la vía aérea y el rechazo agudo y crónico, además de la contaminación del pulmón trasplantado. El segundo trasplante de órgano sólido en frecuencia de neumonías es el cardiaco, dado que existen factores predisponentes únicos como la disfunción diafragmática postrasplante y la insuficiencia cardíaca.

Otros factores de riesgo en los pacientes trasplantados son las infecciones latentes, adquiridas en épocas pasadas como la tuberculosis o estrongiloidiasis, y la serodiscordancia entre donante y receptor del trasplante en el caso de la toxoplasmosis y la enfermedad por CMV.

Neutropénicos

En el paciente neutropénico existen factores que predisponen a padecer una neumonía como es la alteración de la flora normal, la mucositis gastrointestinal y respiratoria secundaria a la quimio y radioterapia, el riesgo aumentado de aspiración secundario a fármacos que alteran el nivel de conciencia y la hiperemesis por fármacos. Pero los factores determinantes son el grado de neutropenia, siendo máximo en pacientes con <100 neutrófilos/µl, y la duración de la neutropenia; una neutropenia prolongada somete al paciente a un riesgo mayor de infecciones fúngicas invasivas.

Infección por el VIH

El principal factor predisponente al padecimiento de neumonía en el paciente con infección por el VIH es el grado de inmunodepresión. La incidencia de neumonías bacterianas aumenta 1,37 veces por cada disminución de 100 CD4+/µl, siendo de 10,8 episodios/100 pacientes/año en el grupo de enfermos con <200 CD4+/µl y 2,3

episodios/100 pacientes/año en aquellos con >500 CD4+/µl. Otros factores que se han asociado al desarrollo de neumonías bacterianas en los pacientes con infección por el VIH han sido el uso de drogas por vía parenteral o inhalatoria, el tabaco en enfermos con <200 CD4+/µl, el sexo femenino, el diagnóstico previo de otra neumonía bacteriana, una puntuación baja en la escala de Karnofsky y un bajo nivel socioeconómico. El principal factor de riesgo para el desarrollo de la neumonía por *P carínii* es la inmunodepresión cuantificada por el número de linfocitos CD4+. Esta infección tan sólo ocurre en el 3,12-6,2% de los pacientes con >200 CD4+/µl. El fracaso de la profilaxis frente a *P carinii* ocurre en el 11-33% de los pacientes y las probabilidades de éste aumentan de forma indirectamente proporcional al número de CD4+, ocurriendo con mayor frecuencia en aquellos pacientes con <100 CD4+/µl. Otras bacterias causantes de neumonías en pacientes con <50 CD4+/µl son *R. equi, Pseudomonas aeruginosa*, micobacterias no tuberculosas y *Staphylococcus aureus*, entre otras.

VI.- CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

Ante un paciente inmunodeprimido con una neumonía debe intentarse realizar una aproximación diagnóstica a la etiología de la misma, para lo que se requiere de una conjunción ordenada de los datos de la historia clínica (antecedentes personales y manifestaciones clínicas), de la exploración física, de la radiografía de tórax y analítica del paciente. Además, es importante conocer en el caso del trasplantado el tipo de trasplante, tiempo postrasplante, inmunodepresión y profilaxis realizadas. En el neutropénico es interesante conocer la enfermedad subyacente y el tiempo de neutropenia. En el paciente con infección por el VIH los aspectos a tener en cuenta son el recuento de linfocitos CD4+, las infecciones oportunistas previas y los hábitos tóxicos.

El tiempo de instauración de la clínica respiratoria es un dato de interés. Una presentación aguda es más frecuente en infecciones bacterianas, mientras que una evolución subaguda suele ser más común en infecciones oportunistas.

6.2. - 6.3. DIAGNÓSTICO Y EXÁMENES AUXILIARES

En el diagnóstico diferencial de las neumonías en el inmunodeprimido la utilidad diagnóstica de las manifestaciones clínico-radiológicas es limitada. En un estudio de neumonía en el trasplante cardiaco el 50% de los tratamientos empíricos fueron inapropiados. Por ello, es importante realizar procedimientos diagnósticos sensibles y específicos antes de iniciar el tratamiento, siempre que la situación clínica lo permita, dado que los antimicrobianos reducen la rentabilidad de las muestras.

El estudio microbiológico del esputo ofrece la ventaja de la fácil realización y buena disponibilidad. En el diagnóstico de neumonías bacterianas en pacientes con infección por el VIH tiene una concordancia con cultivos en muestras estériles del 96%, con una sensibilidad del 30-60%. En pacientes neutropénicos los criterios de purulencia para la aceptación de la muestra no son válidos por la ausencia de neutrófilos, por lo que se consideran adecuadas las muestras con <25 poliformonucleares/campo. En las neumonías por *P carinii* la rentabilidad del examen de esputo oscila entre el 55-92%, siendo mayor si se utilizan anticuerpos monoclonales. Aunque para el diagnóstico definitivo de la aspergilosis pulmonar es necesario la demostración de invasión tisular,

la detección de *Aspergillus spp.* en muestras de esputo tiene un valor predictivo positivo del 95% de enfermedad invasiva en el trasplante de médula ósea y de un 56% en el trasplante de órgano sólido, por lo que su detección es suficiente para indicar anfotericina B hasta que no se demuestre otro diagnóstico.

La fibrobroncoscopia es el procedimiento de elección en el diagnóstico en los receptores de trasplante con infiltrado pulmonar y en pacientes con infección por el VIH sin diagnóstico tras el estudio de esputo. El lavado broncoalveolar (LBA) tiene una sensibilidad del 63-70% de las neumonías de receptores de trasplante cardiaco y renal. En el infectado por el VIH la sensibilidad de la técnica es del 69 ± 22% y la especificidad del 88±14% en neumonías bacterianas. En la neumonía por *P carinii* tienen una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%. El catéter telescopado (CTT) con cultivo cuantitativo tiene en algunos estudios una sensibilidad superior al LBA en el diagnóstico de neumonías bacterianas. La biopsia transbronquial está especialmente indicada en: a) diagnóstico de etiologías no infecciosas, b) para la confirmación del diagnóstico de infecciones víricas y fúngicas, y e) para el diagnóstico de rechazo en el trasplante pulmonar.

La punción aspirativa transtorácica es una técnica con una elevada sensibilidad en neumonías bacterianas, un 62-87.5%, con una especificidad cercana al 100%. Es útil en infiltrados alveolares periféricos y es la técnica de elección en lesiones nodulares en pacientes neutropénicos y trasplantados. Su elevada sensibilidad queda matizada por las complicaciones de la técnica que disminuyen cuando se utilizan agujas finas o se realizan punciones guiadas por tomografía computadorizada (TC). La biopsia pulmonar es el procedimiento diagnóstico que se reserva en último lugar, ante la negatividad de todos los estudios. La sensibilidad es escasa en el postoperatorio inmediato de los receptores de pulmón, y en infectados por el VIH es muy variable, oscilando entre el 25% al 85%.

Receptores de trasplante

La neumonía en los receptores de trasplante es una urgencia médica que requiere la realización inmediata de una evaluación diagnóstica y terapéutica, que de ser apropiada reduce la mortalidad. Los pacientes deben ser hospitalizados.

Tras la confirmación de la neumonía deben realizarse unas pruebas básicas para la evaluación general que incluyen: hemograma completo, bioquímica hepática, creatinina, sodio y potasio plasmáticos, oximetría y niveles de ciclosporina y tracolimus. La TC de tórax se realizará ante duda de la existencia de nódulos y/o de cavitación y como guía de la punción transtorácica. Las pruebas diagnosticas urgentes previas al tratamiento antimicrobiano son:

a) esputo para tinciones de Gram, Wright, Giemsa y Ziehl-Nielsen, para exámen en fresco para hongos y cultivos de bacterias, hongos y micobacterias;

b) hemocultivos;

c) estudio de CMV en sangre por shell vial, cultivo o antigenemia cuantitativa;

d) antigenuria de *Legionella pneumophila*;

e) siempre que estén presentes derrame pleural y/o lesiones articulares o cutáneas toma de muestra para tinciones y cultivos para bacterias, micobacterias y hongos. Si estas pruebas no son diagnósticas se indica: a) fibrobroncoscopia con LBA y CTT con cultivos cuantitativos y la biopsia transbronquial si hay sospecha de infección oportunista; b) punción transtorácica guiada por TC en caso de nódulos aislados.

Neutropénicos

En el paciente neutropénico con infiltrados precoces focales la etiología más probable

es la bacteriana.
En estos pacientes se realizarán además de las pruebas básicas señaladas anteriormente estudios micróbiológicos urgentes que incluirán:
a) esputo: tinciones y cultivos para bacterias y hongos, a veces puede ser necesario la inducción del esputo ya que con frecuencia la expectoración es mínima;
b) hemocultivos;
c) antigenuria de *S. pneumoníae* y *L. pneumophila.*

El tratamiento es con frecuencia empírico guiado por las tinciones urgentes y modificado posteriormente por los resultados de los cultivos. En pacientes sin respuesta al tratamiento empírico después de 48-72 horas se planteará realizar procedimientos invasivos si no existen contraindicaciones para los mismos. Dado que estos pacientes con frecuencia presentan también trombocitopenia y trastornos de la coagulación la prueba indicada es la fibrobroncoscopia con toma de LBA y procesamiento para los microorganismos señalados en el receptor de trasplante, y citología. Si el LBA no es diagnóstico, se valorará la realización de punción transtorácica en casos de nódulos pulmonares o consolidaciones periféricas, y de biopsia pulmonar abierta o biopsia transbronquial.
En infiltrados focales que aparecen de forma tardía en el paciente neutropénico con fiebre hay que considerar principalmente las infecciones fúngicas invasivas, además de infecciones por bacterias resistentes. En este caso, además de los estudios propuestos con anterioridad, la realización precoz de TC permite reducir el tiempo de diagnóstico de la aspergilosis de 7 a 1,9 días en el paciente neutropénico, poniendo de manifiesto hallazgos altamente sugestivos de aspergilosis como el signo del halo en el 90% de los casos. Si no se observan hifas en esputo debe realizarse LBA y valorar la realización, siempre que no existan contraindicaciones, de biopsia transbronquial y punción transtorácica guiada por TC de la lesión nodular. En caso de estar contraindicados las técnicas invasivas se realizará tratamiento antifúngico empírico.
En infiltrados difusos en pacientes neutropénicos hay que considerar causas no infecciosas e infecciones por patógenos oportunistas. En estos pacientes es recomendable realizar LBA precoz y, si es posible, biopsia transbronquial si no se obtiene un diagnóstico inicial a partir de las tinciones microbiológicas urgentes. Si no se establece el diagnóstico etiológico, debe considerarse una biopsia pulmonar abierta.

Infección por el VIH

En los pacientes con infección por el VIH, con síntomas sugestivos de una neumonía bacteriana debe realizarse en esputo tinción de Gram y cultivo de bacterias aerobias, tinciones y cultivo de micobacterias, y estudio de *P carinii*, así como hemocultivos. En caso de no existir una buena respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial debe realizarse una punción aspirativa pulmonar si la condensación es periférica, o una fibrobroncoscopia con LBA y CTT. Si a pesar de estas pruebas no se consigue un diagnóstico etiológico se puede realizar una biopsia transbronquial o una biopsia pulmonar abierta con minitoracotomía, indicada fundamentalmente en los nódulos pulmonares periféricos. En casos sugestivos de una etiología no bacteriana o evolución subaguda-crónica en pacientes estables, se debe intentar identificar la etiología, evitando el tratamiento empírico siempre que la situación clínica lo permita, y pasando, por lo tanto, a la realización de técnicas invasivas (fibrobroncoscopia, biopsia) ante la negatividad de los estudios de esputo.

Exámenes Auxiliares de Imágenes

El tipo de patrón radiológico también puede orientar al diagnóstico. Los infiltrados focales con frecuencia indican infecciones bacterianas. Un infiltrado focal que persiste a pesar del tratamiento antibacteriano sugerir una infección fúngica en neutropénicos y en los primeros meses postrasplante. Otras causas a tener en cuenta son infecciones por micobacterias, *Nocardia spp.* y *R. equi*, sobre todo en pacientes con sida. En infiltrados difusos, las posibilidades etiológicas son más diversas e incluyen infecciones bacterianas, *Legionella spp.*, *P carinii*, virus, parasitarias y fúngicas. En el diagnóstico diferencial de las lesiones nodulares o cavitadas deben tenerse en cuenta las infecciones fúngicas (*Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus*) sobre todo en pacientes neutropénicos y trasplantados. Otras etiologías que con frecuencia se cavitan son *P aeruginosa*, *R. equi*, *S. aureus*, anaerobios y *Nocardia spp.*, debiendo también considerarse la tuberculosis y los embolismos sépticos pulmonares.

6.4. TRATAMIENTO SEGÚN EL NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

Dada la gran variedad etiológica, la elección del tratamiento antimicrobiano debe venir condicionada por los hallazgos microbiológicos siempre que sea posible. En ausencia de éstos debe realizarse un tratamiento empírico basado en los antecedentes del paciente, la clínica y los datos radiológicos. Tras una evaluación inicial se planteará si el cuadro es sugestivo de una infección bacteriana u oportunista. Con frecuencia existen casos intermedios difíciles de encuadrar para cuyo manejo se requieren otras pruebas diagnósticas. Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento empírico de la neumonía es el patrón de sensibilidad a antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente implicados en cada centro.

Receptores de trasplante

En el paciente trasplantado debe iniciarse tratamiento empírico inmediato si hay signos de gravedad clínica y/o radiográfica y/o la principal sospecha diagnóstica es la etiología bacteriana por patógenos habituales de la comunidad o de adquisición nosocomial. En el caso de neumonías adquiridas en la comunidad el tratamiento incluirá un betalactámico (ceftriaxona, cefotaxima o amoxicilina/clavulánico). Si se trata de una neumonía nosocomial, el tratamiento será el recomendado para bacterias piógenas. En ambos casos se añadirá uno de los siguientes antimicrobianos dependiendo de las características clínicas: a) Fluorquinolona si la antigenuria de *L. pneumophila* no está disponible. b) Cotrimoxazol si el paciente no realizaba profilaxis frente a *P carinii* y las características clínicas y radiográficas (infiltrado intersticial difuso) son compatibles. c) Anfotericina B desoxicolato si existen nódulos y/o cavitación en la radiografía o en la TC. e) Ganciclovir si hay retinitis y/o viremia por CMV. f) Si existe sospecha de aspiración el betalactámico de elección será la amoxicilina - clavulánico en neumonías comunitarias y piperacilina-tazobactam en nosocomiales. En casos de neumonía sin signos de gravedad clínico-radiológica podría utilizarse moxifloxacino en monoterapia. El tratamiento empírico no está indicado en los casos de neumonía de evolución subaguda o crónica, sin signos de gravedad clínica, ni radiográfica y, en todo caso, se demorará hasta la toma de muestras por técnicas invasivas.

Neutropénicos

En los pacientes neutropénicos con infiltrados focales precoces el tratamiento debe instaurarse precozmente y de forma empírica y tener un amplio espectro, con actividad

frente a patógenos grampositivos y gramnegativos (incluyendo *P aeruginosa*). Aunque la monoterapia con un betalactámico se ha mostrado eficaz en el diversos ensayos clínicos de pacientes con fiebre y neutropenia, no ha sido evaluada en pacientes con neumonía. El tratamiento puede realizarse con cefepima, piperacilinatazobactam, imipenem-cilastatina o meropenem asociados a amikacina, más una fluorquinolona si no se dispone de antigenuria frente a *L. pneumophila*. En pacientes colonizados por *S. aureus* resistente a meticilina, en casos de infección de catéter o en centros con una elevada prevalencia de este microorganismo debe considerarse la adición de vancomicina al régimen inicial. Si existe sospecha de infección fúngica (nódulos pulmonares o signo del halo) el tratamiento empírico constaría de un betalactámico y anfotericina B desoxicolato. Si tras tres días de tratamiento no existe un diagnóstico etiológico y no hay respuesta al tratamiento empírico debe intentarse un diagnóstico microbiológico mediante técnicas invasivas. Si éstas están contraindicadas o las técnicas rápidas no aportan un diagnóstico etiológico debe valorarse añadir anfotericina al tratamiento y suspender el aminoglucósido. Si aparece un infiltrado durante la administración de tratamiento antifúngico o antibiótico debe realizarse un diagnóstico rápido invasivo. En pacientes con infiltrados difusos sin diagnóstico etiológico y contraindicación de técnicas invasivas debe plantearse tratamiento empírico con cotrimoxazol, si no realizaban profilaxis frente a *P. carinii*, más un betalactámico.

Infección por el VIH

En el paciente con infección por el VIH con un cuadro sugestivo de una infección bacteriana hay que instaurar un tratamiento empírico en el momento del diagnóstico, ya que es una patología potencialmente grave en la que se llega a un diagnóstico etiológico tan sólo en algo más de la mitad de los casos. Determinadas exploraciones complementarias, como la tinción de Gram de esputo o las características radiológicas, deben ser utilizadas para orientar el tratamiento empírico. La elección del tratamiento antimicrobiano empírico viene determinado por la etiología mas frecuente, entre las que destacan *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y otros bacilos gramnegativos. El tratamiento debe realizarse por vía parenteral, siendo la vía intravenosa la preferible en casos de afectación grave (insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica o afectación radiológica extensa o cavitada). Se recomienda utilizar ceftriaxona o cefotaxima siempre que los datos disponibles no sugieran una neumonía por *P. aeruginosa* (shock séptico, cavitación, CD4+<50/ml, múltiples tratamientos antibióticos, neutropenia o bronquiectasias). En este caso la cefalosporina debe ser cefepirna. Si el paciente presenta una insuficiencia respiratoria grave debe asociarse tratamiento para *P. carinii*. En pacientes con más de 100 linfocitos CD4+ y neumonía sin signos de gravedad, se puede realizar tratamiento oral con amoxicilina-clavulánico o moxifloxacino, con un control clínico estrecho. Si la clínica es subaguda y/o no sugestiva de infección bacteriana el tratamiento debe venir dirigido por los estudios complementarios, aunque hay que considerar tratamiento empírico precoz en caso de gravedad. Si existe compromiso respiratorio se puede plantear tratamiento empírico para *P. carinii* y bacterias piógenas.

6.5. COMPLICACIONES

- Insuficiencia respiratoria
- Derrame pleural
- Absceso pulmonar

- Sepsis/ Shock séptico

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Insuficiencia respiratoria: UCI

VII. ANEXOS

TABLA 1. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA DEL INMUNOSUPRIMIDO

Déficit	Enfermedad	Etiologías
Neutrófilos	Quimioterapia Trasplante médula ósea Enfermedades mieloproliferativas	*Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae* *Escherichia coli* *Enterobacter cloacae* *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus grupo viridans* *Staphylococcus aureus* *Aspergillus spp. Candida spp.* *Mucor spp.* *Fusarium spp.*
Inmunidad celular	Infección por el VIH Corticoides Inmunosupresores Quimioterapia Radioterapia Trasplante Neoplasias sólidas Enfermedades linfoproliferativas Leucemia linfoide aguda, Leucemia linfoide crónica Enfermedad injerto contra huésped	VHS, VVZ, VEB, CMV VRS, virus influenza y parainfluenza Listeria monocytogenes *Nocardia spp.* *Legionella spp.* *Mycobacterium tuberculosis* *Micobacterias no tuberculosas* *Pneumocystis carinii* *Toxoplasma gondii* *Aspergillus spp.* *Cryptococcus neoformans*
Inmunidad humoral	Mieloma Quimioterapia Asplenia Hipogammagiobulinemia Corticoides Leucemia linfática crónica Linfomas no Hodgkin Radioterapia Trasplante médula ósea	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Neisseria meningitidis*

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA Ó BIBLIOGRAFIA

1. Ramsey PG, Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, et al: The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates: Etiology, clinical manifestations and management. Medicine 59:206-222, 1980.

2. Murray JF, Mills J: Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 141:1356-1372, 1990.

3. Primack SL, Miiller NL: HRCT in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient. Radiol Clin North Am 32:731-744, 1994.

4. Naidich DP, McGuinness G: Pulmonary manifestations of AIDS: CT and radiographic correlations. Radiol Clin North Am 29:999-1017, 1991.

5. Barloon TJ, Galvin JR, Mori M, et al: High-resolución ultrafast chest CT in the clinical management of febrile bone marrow transplant patients with normal or nonspecific chest roentgenograms. Chest 99:928-933, 1991.

6. Janzen DL, Adler BD, Padley SPG, et al: Diagnostic success of bronchoscopic biopsy in immunocompromised patients with acute pulmonary disease: Predictive value of disease distribution as shown on CT. AIR Am J Roentgenol 160:21-24, 1993.

7. Kuhlman JE, Kavuru M, Fishman EK, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia: Spectrum of parenchymal CT findings. Radiology 175:711-714, 1990.

8. Naidich DP, Tarras M, Garay SM, et al: Kaposi's sarcoma: CT-radiographic correlation. Chest 96:723-728, 1989.

9. Sider L, Gabriel H, Curry DR, et al: Pattern recognition of the pulmonary manifestations of AIDS on CT scans. Radiographics 13:771-784, 1993.

10. McLoud TC, Naidich DP: Thoracic disease in the immunocompromised patient. Radiol Clin North Am 30:525-554, 1992.

11. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS: Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings of CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. Radiology 157:611-614, 1985.

12. Janzen DL, Padley SPG, Adler BD, et al: Acute pulmonary complications in immunocompromised non-AIDS patients: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. Clin Radio147:159-165, 1993.

13. Kuhlman JE, Fishman EK, Hruban RH, et al: Diseases of the chest in AIDS: CT diagnosis. Radiographics 9:827-857, 1989.

14. Wolff SD, Kuhlman JE, Fishman EK: Thoracic Kaposi's sarcoma in AIDS: CT findings. J Comput Assist Tomogr 17:60-62, 1993.

15. Hartman TE, Primack SL, M~ller NL, et al: Diagnosis of thoracic complications in AIDS: Accuracy of CT. AJR Am J Roentgenol 162:547-553, 1994.

16. Gruden JF, Klein JS, Webb WR: Percutaneous transthoracic needle biopsy in AIDS: Analysis in 32 patients. Radiology 189:567-571, 1993.

17. Scott WW, Kuhlman JE: Focal pulmonary lesions in patients with AIDS: Percutaneous transthoracic needle biopsy. Radiology 180:419-421, 1991.

18. Falguera M, Nogues A, Ruiz-Gonzalez A, et al: Transthoracic needle aspiration in the study of pulmonary infections in patients with HIV. Chest 196:697-702, 1994.

19. Panicek DM: Cystic pulmonary lesions in patients with AIDS. Radiology 173:12-14,

1989.

20. Kuhlman JE: Pulmonary manifestations of AIDS. Semin Roentgenol 29:242-274, 1994.

21. Goodman PC: Mycobacterial disease in AIDS. J Thorac Imaging 6:22-27, 1991.

22. Brown M J, Miller RR, Miiller NL: Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic examination findings. Radiology 190:247-254, 1994.

23. Graham NJ, Mtiller NL, Miller RR, et al: Intrathoracic complications following allogenic bone marrow transplant: CT findings. Radiology 181:153-156, 1991.

24. Primack SL, Hartman TE, Lee KS, et al: Pulmonary nodules and the CT halo sign. Radiology 190:513-515, 1994.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad por Tuberculosis Pulmonar en Pacientes Oncológicos.

II. OBJETIVO

Estandarizar criterios de diagnóstico, y tratamiento de pacientes oncológicos con Tuberculosis Pulmonar.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Los Institutos Regionales, y Hospitales que cuenten con servicios oncológicos a nivel nacional pueden aplicarla o citarla como referencia.

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSIS PULMONAR

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Tuberculosis Pulmonar Código CIE –10 : A 15

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Enfermedad pulmonar producida por Mycrobacterium tuberculosis. La infección se transmite por gotitas infecciosas suspendidas en el aire. La fuente de la infección es una persona con TB pulmonar que tose. Los factores que determinan el riesgo de exposición de un individuo son: la concentración de núcleos en el aire contaminado y el tiempo durante el cual se respira dicho aire y la suceptibilidad individual a la infección.
El diagnóstico de certeza se hace por cultivo de esputo ó secreciones bronquiales; se consigna una gran aproximación mediante el bacilo ácido – alcohol resistente (BAAR) en las mismas. Caso de TB es toda persona a la que se le hace diagnóstico, con ó sin confirmación bacteriológica y a quien se decide indicar y administrar un tratamiento antituberculoso estrictamente supervisado. Se justifica administrar tratamiento aún sin confirmación microbiológica en pacientes con alta sospecha clínica y en riesgo de desarrollar enfermedad grave o desiminada.

5.2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad altamente infecciosa. Su ruta de entrada dentro del organismo es el tracto respiratorio, vía inhalatoria, ya que hoy en día la ingestión y la inoculación directa no tienen importancia epidemiológica.

Las partículas infecciosas de los enfermos con tuberculosis pulmonar son liberadas al toser, hablar, cantar, reír y estornudar. Al ser expulsadas las gotas infecciosas, sufren

un proceso de evaporación y algunas quedan constituidas solamente por un núcleo pequeñísimo con bacilos viables, que pueden permanecer suspendidas en el aire por periodos prolongados de tiempo, como fue demostrado por los estudios de Welles.

Las partículas mayores de 10 micras no son infecciosas porque rápidamente caen al suelo, o si son inhaladas chocan contra las paredes de las vías aéreas superiores, llevadas a la orofaringe y posteriormente deglutidas o expectoradas. Las gotitas de 1 a 5 micras de diámetro, en suspension y con bacilos tuberculosos viables pueden alcanzar el alvéolo y debido a la distribución del aire dentro de los pulmones, los campos medios e inferiores son usualmente el sitio de implantación inicial del bacilo. Por lo tanto, la transmisión de la infección tuberculosa requiere una combinación de factores, y entre ellos están:

1. Bacilos viables en el esputo del enfermo.
2. Aerolización del esputo cuando el paciente tose.
3. Concentración suficiente de bacilos suspendidos en el aire.
4. Huésped susceptible.
5. Espacio de tiempo suficiente del huésped respirando aire contaminado.

Si las condiciones anteriores se conjugan, la tuberculosis pulmonar es altamente contagiosa, como fue demostrado por los notables estudios de Riel et al.

Una vez en el espacio alveolar, el bacilo tuberculoso es ingerido por el macrófago alveolar, y la mayoría son prontamente destruidos.

Sin embargo, cuando un bacilo tuberculoso muy virulento es ingerido por un macrófago alveolar débil, el bacilo puede multiplicarse intracelularmente y eventualmente matar el fagocito. El M. tuberculosis es capaz de escapar de los mecanismos microbicidas del macrófago, especialmente de la acción fagosoma - lisosoma al romper esa fusión. También Lowrie, mostró que los niveles aumentados de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) dentro de los fagosomas protege algunas micobacterias de la destrucción.

Cuando el macrófago actúa eficazmente para destruir los bacilos, lo hace a través de su activación, tanto de los macrófagos alveolares como de los sanguíneos, como resultado de la estimulación por linfoquinas. Las linfoquinas son sustancias biológicamente activas que son producidas y liberadas por los linfocitos T, y comprenden entre otros los llamados factores quimiotácticos inhibitorios de migración y las linfotoxinas.

El macrófago alveolar es la célula clave que determina el resultado para el huésped cuando un bacilo tuberculoso es inhalado e implantado en el alvéolo. La presencia de ese organismo invasor hace posible el desarrollo de una serie de reacciones inmunes que deben ser balanceadas. De por sí, en la enfermedad tuberculosa gran parte del daño tisular resulta de enzimas liberadas por macrófagos activados para tratar de limitar la multiplicación del bacilo tuberculoso. Por lo tanto, la activación de los macrófagos no sólo participa activamente en el control de la infección, sino que también en la producción de moléculas dañinas, como por ejemplo, el llamado Factor de Necrosis Tumoral (TNF), que es un producto de los macrófagos activados, que además de contribuir, en unión del interferón-gamma a la destrucción del M. tuberculosis, también es responsable de muchas de las manifestaciones sistémicas de

la tuberculosis. Fiebre, pérdida de peso y necrosis tisular, son atribuidas a efectos del TNF.

El macrófago, habiendo exitosamente ingerido el bacilo, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Esos macrófagos activados adquieren una tremenda capacidad para engolfar y matar los bacilos tuberculosos, a través de la producción de sustancias derivadas del oxígeno como son el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. La efectividad de este paso en el sistema inmune, es el determinante primario que asegura si la infección progresa o no a enfermedad. Como ya se anotó anteriormente, cuando la multiplicación del bacilo no se puede detener y continúa aumentando dentro de los macrófagos, más y más enzimas proteolíticas son liberadas dentro del espacio extracelular aumentando la destrución tisular del huésped. La Tuberculosis permanece como el ejemplo clásico de una enfermedad que es controlada casi totalmente por el proceso inmune mediado por células, mostrando al macrófago como la célula causal y al linfocito T como la célula inmunorespondedora.

Este tipo de inmunidad también es llamado resistencia celular adquirida. Esta inmunidad mediada por células es esencialmente un fenómeno local, producido por los macrófagos activados por los linfocitos T y sus linfoquinas en el sitio de la infección y está íntimamente unida al fenómeno de hipersensibilidad retardada o de tipo celular.

A través de la reacción inmune se forman granulomas, y en ellos lo bacilos tienden a localizarse en su porción central, la cual a menudo es necrótica (caseum). Linfocitos T del tipo CD4 y monocitos reclutados de la sangre rodean la lesión. Macrófagos tisulares derivados de los monocitos posteriormente se transforman en células epiteloides y se fusionan para formar células gigantes mononucleadas(17). Ese granuloma dentro de los pulmones y drenando a los ganglios linfaticos, es el llamado Complejo Primario o Complejo de Ghon.

La reacción inmunológica que origina la formacion del tubérculo hace posible la destrucción de bacilos que no lo fueron por los macrófagos alveolares, y similarmente, a menudo detiene la progresión de REINFECCIÓN EXÓGENA desde el comienzo, y también detiene la progresión de muchas lesiones pequeñas que, tras diseminación hematógena, se pueden localizar en los pulmones, bazo, hígado y riñones, por lo tanto, controlando la REACTIVACCIÓN ENDÓGENA.

La inmunidad mediada por células y la hipersensiblidad retardada (DTH), son fenómenos estrechamente relacionados que ocurren en el huésped como resultado de la activación de los linfocitos T. La DTH es una reacción inmunológica del huésped a la infección, pero no participa en la detención o destrucción del germen infeccioso; es responsable de la positividad de la prueba cutánea a la tuberculina. También la DTH es responsable de algunos efectos deletéreos de la tuberculosis, como son la caseosis y la cavitación. La licuefacción de tejido pulmonar parece ser debida a la hidrólisis de proteínas, lípidos y componentes acidonucléicos de tejidos caseosos por las enzimas hidrolíticas de los macrófagos. Durante ese proceso de licuefacción, el bacilo se multiplica extracelularmente por primera vez, alcanzando un altísimo número. Posteriormente el caseum es expulsado a través de la vía aérea, resultando en la formación de cavernas en los pulmones y en la aerolización de los bacilos.

Por lo tanto, mientras la DTH se considera que tiene procesos en detrimento del

huésped, la inmunidad mediada por células ejerce acciones benéficas. El balance entre DTH y la inmunidad mediada por células es diferente entre individuos y está genéticamente determinado. Este balance es un determinante importante de cómo un individuo responderá a una infección activa por el M. tuberculosis.

Como ya anotamos, antes de que se desarrolle la acción celular inmune, 4 a 6 semanas después de su implantación en el alvéolo, los bacilos tuberculosos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar ala corriente sanguíneay sembrar, entre otros sitios, los ápice de los pulmones, lo que explica que la localización característica de la tuberculosis de reactivación en el adulto, ocurra en un 95% de los casos en los segmentos apicales o posteriores de los lóbulos superiores pulmonares. También a partir de la infección inicial, por medio de la siembra hematógena precoz, esos bacilos pueden albergar en cualquier órgano y producir otros focos de infección tuberculosa. Aproximadamente un 15% de los pacientes con tuberculosis activa tienen formas extrapulmonares de la enfermedad, y los sitios más comunes son aquellas áreas bien vascularizadas como los riñones, meninges, médula ósea y huesos largos, pero en general, ningún órgano de la economía es inmune a la siembra tuberculosa. La respuesta del huésped a la infección en esos sitios extrapulmonares es similar a la que ocurre en la reactivación pulmonar.

En resumen, el primer encuentro con el bacilo tuberculoso es el hecho más importante en la historia natural de la enfermedad en un individuo. Una vez que los bacilos han hecho su entrada a los pulmones, ellos tienen 4 destinos potenciales:
a) la respuesta inicial del huésped puede ser tan completamente efectiva y matar todos lo bacilos, de tal manera que la persona no podría desarrollar tuberculosis nunca en el futuro.
b) los organismos pueden comenzar a multiplicarse, y por falta de una respuesta inmune adecuada, crecer inmediatamente después de la infección, causando enfermedad clínica conocida como Tuberculosis Primaria Progresiva.
c) Los bacilos pueden quedar en estado latente dentro de los macrófagos y nunca causar enfermedad, de tal manera que la persona queda con una infección latente, pero de por vida, manifestada solamente por una prueba cutánea positiva a la PPD.
d) que esos organismos latentes en estado durmiente puedan eventualmente comenzar a crecer, dando como resultado una enfermedad clínica conocida como Tuberculosis de Reactivación.

Se ha calculado que solo una minoría de las personas que son infectadas con el bacilo de Koch son capaces de progresar a enfermedad clínica. Podemos decir, en términos generales, que el 90% de las personas llevarán controlado por toda la vida los bacilos en estado latente, por medio de sus defensas inmunes; que un 5% presentará la tuberculosis primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, la tuberculosis de reactivación. Por lo tanto, la importancia de la respuesta inmunológica del huésped es de suma trascendencia.

La inmunología genética ha identificado diferentes cepas de M. tuberculosis, y con ello se ha documentado la ocurrencia de diferentes episodios de tuberculosis en el mismo paciente, sugiriendo que ha sido reinfectado con cepas diferentes ala primera infección. La implicación de esos hallazgos indica que, aunque la primera infección tuberculosa proporciona resistencia considerable contra nuevas infecciones exógenas, esa protección no es completa en ciertas circunstancias excepcionales.

6.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Más de 100 años después del descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch, la enfermedad sigue planteando un problema importante de salud a escala mundial, pese a ser una entidad contra la cual es posible luchar en forma efectiva y en último término, erradicar.

Aproximadamente un tercio de la población mundial, es decir, 1.700 millones está actualmente infectada con el bacilo tuberculoso. Esto equivale a que alrededor de la mitad de los individuos de más de 15 años de edad esta infectada en algunos países en desarrollo. En esos países, la situación epidemiológica tuberculosa ha empeorado. En ellos, como en nuestro país hay alta prevalencia tanto de la infección tuberculosa como de la enfermedad activa. En estos países, se ha calculado que cada año se presentan 4 a 5 millones de casos tuberculosos infecciosos, que sumados a igual número de casos negativos a la baciloscopia, arrojan un total de 10 millones de personas que anualmente desarrollan la enfermedad, y que por lo menos, 3 millones fallecen a causa de ella. El riesgo de desarrollar la enfermedad en algunas áreas empobrecidas del mundo es del 2 al 5%; es decir, una 50 veces mayor que en los países desarrollados.

Como resultado tenemos hoy a la tuberculosis como la principal causa infecciosa de mortalidad en el mundo. Ella mata más adultos cada año que cualquier otra enfermedad infecciosa, más que el sida, la diarrea, malaria, y otras enfermedades tropicales combinadas.

La Tuberculosis es la principal causa de muertes en mujeres en países en vía de desarrollo, con casi 1 millón de fallecimientos, mientras que la malaria produce 150 mil y 100 mil el sida. 300 millones de personas se infectarán de tuberculosis en la próxima década; cerca de 300 mil niños morirán de tuberculosis este año, y para el año 2000 aparecerán 90 millones de casos nuevos, y de ellos, Asía y Africa tendrán el 81%, Latinoamérica el 17% y los países industrializados solamente el 2 %. Las muertes por tuberculosis corresponden al 25% de la mortalidad evitable en países en desarrollo, y el 75% de los casos de tuberculosis en esos países ocurre en la población económicamente productiva, 15 - 50 años de edad.

En América se calculan 400 mil casos nuevos cada año y entre 60 mil y 75 mil personas mueren de tuberculosis anualmente. Menos de dos tercios de los casos nuevos se notifican; la mayor parte de los que no se notifican reciben tratamientos inadecuados o ningún tratamiento. Se calcula que 9 países en Latinoamérica presentan tasas de incidencia de tuberculosis consideradas graves (85 por 100 mil habitantes o más), y algunos de ellos tienen tasas similares a los países africanos y asiáticos.

6.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

1. INFECCION POR EL VIH.
2. INGESTA DE ESTEROIDES U OTROS INMUNODEPRESORES.
3. CONVERTOR RECIENTE DEL PPD.
4. ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS Y RETICULOENDOTELIALES.
5. SILICOSIS.
6. DIABETES MELLITUS.

VI. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

A.- HISTORIA

1. SINTOMÁTICO RESPIRATORIO: TOS Y EXPECTORACIÓN por más de 14 días.
2. FIEBRE
3. PERDIDA DE PESO
4. DIAFORESIS VESPERTINA
5. ASTENIA
6. HIPOREXIA
7. HEMOPTISIS
8. DOLOR TORÁCICO
9. ANTECEDENTES DE CONTACTO CON PERSONAS DIAGNOSTICADOS DE TB PULMONAR BACILIFERA
10. ANTECEDENTES DE TRATAMIENTO ANTERIOR
11. INDIVIDUOS CON INMUNOSUPRESIÓN O INMUNODEFICIENCIA: DESNUTRIDOS, DIABETICOS, HEPATOPATÍA CRÓNICA, INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR, NEOPLASIAS, GASTRECTOMIZADOS, VIH/SIDA.

B.- EXÁMEN FÍSICO

1. Con frecuencia normal, cuando hay alteraciones son signos físicos inespecíficos que no sirven para diferenciar la TB pulmonar de otras enfermedades del Toráx.
2. Pueden encontrarse estertores gruesos (Roncantes)
3. Signos de Consolidación cuando ocurre Neumonía Tuberculosa
4. Matidez a la percusión del toráx cuando hay efusión pleural.
5. Sibilantes en pacientes con enfermedad endobronquial.

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1. SEGUIMIENTO DIAGNÓSTICO EN SOSPECHA DE TB PULMONAR

Se realiza en aquel sintomático respiratorio que tiene dos baciloscopía negativas y cuadro clínico radiológico sugestivo de enfermedad tuberculosa.

Debemos verificar inmediatamente en laboratorio si la segunda muestra de baciloscopía negativa fue derivada a cultivo, de no haber sido así, habrá que solicitarlo inmediatamente.

Mientras llega resultado de cultivo realizaremos diagnóstico diferencial con otras entidades, si es necesario se dara tratamiento sintomático y antibiótico no específico, reforzaremos al máximo la relación médico-paciente y citaremos al paciente cada 2 semanas a consultorio externo de neumología para evaluación clínica y baciloscopías, si los resultados persisten negativos, realizaremos cultivo y si este resultado sigue siendo negativo reevaluaremos el caso y decidiremos si iniciamos tratamiento al paciente con diagnóstico de TB pulmonar BAAR directo negativo y cultivo negativo o de lo contrario solamente lo observaremos.

Este seguimiento diagnóstico debe ser realizado en un tiempo no mayor de 7 días en pacientes pediátricos o en aquellos pacientes con inmunodeficiencia o

inmunosupresión, para este grupo de paciente no es necesario esperar el resultado de cultivo para iniciar el tratamiento.

6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La gran mayoría de los pacientes con TB pulmonar tienen baciloscopía de esputo positiva. Un paciente con radiografía de Toráx sugestiva y cuyas baciloscopías de esputo resultan negativas reiteradamente, probablemente no tienen TB sino otra enfermedad.

En esta situación deberá reevaluarse al paciente para determinar si tiene otra patología:

1. Insuficiencia Cardíaca Congestiva ó Insuficiencia Ventricular Izquierda: Disnea, ortopnea,disnea poroxistica nocturna, hemoptisis, edema.
2. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Antecedentes de tabaquismo sintomás crónicos, disnea , sibilancias.
3. Asma: Antecedentes familiares, síntomas intermitentes,pueden revestir expontáneamente desencadenados por exposición a alergenos, sibilantes.
4. Bronquiectasias: Broncorrea purulenta importante;Hemoptisis.
5. Bronquitis Aguda: Revierte con tratamiento sintomático y antibiótico.
6. Micosis Pulmonar: Antecedente epidemiológico.
7. Infecciones Bacterianas agudas de la Vía Aérea: (Neumonía, Absceso pulmonar). Responden bien con Terapia antibiótica no específica.
8. Otros: Carcinoma broncogénico, Fibrosis quística, Sarcoidosis, Histiocitosis, Enfermedades parasitarias (Paragonimiasis), Micosis profundas (Histoplasmosis,Paracoccidioidomicosis), Actinomicosis, Nocardiosis, Aspergillosis, Pneumocystis jirovecii, etc.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. **TINCIÓN DE ZIEHL-NIELSSEN** en muestras de esputo o secresiones bronquiales es la mas utilizada en nuestro medio. El método de mayor eficacia en relación al costo para detectar pacientes sospechosos de TB pulmonar es la baciloscopía, esta indicada en toda persona en quien se sospecha la enfermedad.Puede no ser útil en personas con adenopatía biliar, tuberculosis miliar o personas con Imuno Supresión o Inmunodeficiencia avanzada. La baciloscopía de esputo será positiva cuando existan por lo menos 10,000 microorganismo por cada 1ml de esputo.

6.3.2. **CULTIVO DE ESPUTO O SECRECIÓN BRONQUIAL** es más sensible que la baciloscopía, esta indicada cuando se tiene sospecha de Tuberculosis para la baciloscopía es negativa cuando se tiene sospecha de Resistencia en pacientes antes tratados que reingresan por recaída, abandono de tratamiento o exposición a una persona con tuberculosis resistente y por razones de investigación epidemiológica.

6.3.3. AGAR EN PLACA

6.3.4. PRUEBAS RÁPIDAS: GRIESS, MODS, BACTEC

6.3.5. PRUEBAS MOLECULARES

6.3.6. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Está indicada en :

- Presencia de cuadro clínico sugestivo y 2 baciloscopías negativas
- Sospecha de complicaciones en un paciente con baciloscopía positiva
- Presencia de Hemoptisis
- Discordancia entre cuadro clínico y resultado de baciloscopía.

6.3.7. TAC DE TÓRAX

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. CRITERIOS DE INTERNAMIENTO :

Se limitará la hospitalización a pacientes con formas clínicamente graves o complicaciones de la enfermedad tales como:

- Insuficiencia respiratoria
- Infecciones respiratorias sobre agregadas
- Hemoptisis masiva
- Neumotoráx
- Rafa Severo
- Desnutrición Severa
- Presencia de enfermedades que por su severidad al asociarse con TB pongan en riesgo de morir al paciente.

Nivel de evidencia para las recomendaciones

Clasificación del nivel de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

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

Modificado de: Shekelle P, Woolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999;318:593-59

1. La tos productiva de más de dos semanas de evolución es el signo más consistente de la tuberculosis pulmonar y solamente falta en aproximadamente el 10% de los enfermos con esta

enfermedad. Tomando en cuenta este criterio para establecer la sospecha de tuberculosis pulmonar, se puede detectar por medio de baciloscopía y cultivo de expectoración a más del 90% de los casos de tuberculosis pulmonar (III-C, IV-D, III-C).

2. Baciloscopía y cultivo de expectoración: La disponibilidad del cultivo de Mycobacterium tiene dos aspectos restrictivos; por un lado, no todos los niveles de la atención disponen de un laboratorio; por el otro se tiene el lento crecimiento del bacilo (4 a 12 semanas en cultivo estándar). Sin embargo, este procedimiento sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de certeza de tuberculosis pulmonar. La confiabilidad de la baciloscopía positiva es muy alta ya que prácticamente en todos los pacientes en los cuales se identifican bacilos ácido-alcohol resistente, el cultivo es positivo y esa concordancia permite iniciar el tratamiento. En caso contrario cuando la baciloscopía es negativa, el enfermo con tos deberá ser enviado al cultivo correspondiente (III-C).

3. Tratamiento: Numerosos estudios son contundentes sobre la efectividad para la curación y porcentajes de recaída a 18 meses inferiores al 2.5% en el esquema de tratamiento con duración de 6 meses (IV-D, Ib-A, Ia-A, Ia-A).
Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea (IV-D).

4. Factores de riesgo para abandono de tratamiento: El principal motivo de fracaso en el tratamiento de la tuberculosis es la falta de cumplimiento en la toma de los fármacos elegidos; hay evidencia suficiente para sostener que los regímenes que incluyen la combinación de Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol o Estreptomicina son capaces de curar casi al 100% de los enfermos, cuando el cumplimiento es adecuado; sin embargo, la tasa de curación para el año 2000 fue del 65%, lo cual hace pensar que el 35% restante que no se cura es por mal cumplimiento y abandono del tratamiento (III-C, Ib-A).
Se han propuesto diversos factores de riesgo para el abandono del tratamiento; en este contexto proponemos investigar intencionadamente a los enfermos con tuberculosis pulmonar sobre éstos, y en aquellos pacientes donde estén presentes, hacerlos sujetos de vigilancia estrecha para la detección temprana del abandono del tratamiento (IV-D).

5. El seguimiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar tiene dos momentos: el primero durante los seis meses de tratamiento cuando debe haber una revisión mensual que incluya la vigilancia de la evolución clínica, bacteriológica y de los efectos adversos de los medicamentos, y en el segundo momento lo que corresponde al tiempo de vigilancia para detección de recaída. Más del 90% de las recaídas se presentan dentro de los 12 meses posteriores al término del tratamiento; con esta base es razonable mantener el seguimiento de estos pacientes durante ese lapso de tiempo; el paciente deberá ser educado para acudir en cualquier momento fuera de sus citas programadas si hay recurrencia de tos productiva que dure más de dos semanas sin mejorar. (IV-D).

6.4.2. NIVEL DE ATENCIÓN INTRAHOSPITALARIO

6.4.1. TERAPÉUTICA

Previo a la decada de los sesentas, se obtenían excelentes resultados de curación de infecciones sensibles a la isoniacida (H), en combinación con acido para-aminosalicilico (P) o etambutol (E), durante 18 a 24 meses. En casos selectos por su extensión y compromiso respiratorio, se adicionaba estreptomicina (S) en las primeras 6 a 12 semanas de tratamiento. Esquemas mas cortos se asociaban a tasas elevadas de recaidas. Con el advenimiento de la

Rifampicina (R), y la Pirazinamida (Z) fue posible contemplar esquemas de duracion mas corta, manteniendo tasas de curación por lo general superiores a 95%, y cercanas a 99% (Nivel de evidencia I y II). Por lo general, a medida que ha aumentado el numero de medicamentos dentro de los esquemas, se ha podido disminuir la duración del tratamiento.

- **GENERAL**

  - No se necesitan medidas terapeúticas especiales, suele recomendarse una alimentación adecuada y actividad física moderada.
  - No es necesario ni práctico aislar al paciente que esta recibiendo tratamiento anti TB.

- **FARMACOLÓGICO**

A. Medicamentos antituberculosos, se tiene en cuenta 3 propiedades Fundamentales :

- Capacidad bacteriacida
- Capacidad esterilizante
- Capacidad de prevenir la resistencia; los tres fármacos principales que tienen estas propiedades son la H R Z (el núcleo básico).

B. Fundamentos del tratamiento :

Tratamiento acortado con asociación de medicamentos de alta eficacia, con reacciones adversas mínimas y administrado bajo supervisión garantiza la curación.

- El tratamiento persigue :
- Iniciar fase diaria de ataque, intensiva, para reducir la población bacilar inicial (evitar el contagio) y prevenir la resistencia.
- Continua con segunda fase de consolidación por tiempo suficiente para la eliminación de los bácilos persistentes.

Los medicamentos deberán administrarse todos juntos y solo en caso de presencia de reacciones adversas a medicamentos, se podrá fraccionar mientras dure el reto terapeútico y la desensibilización.

C.- Esquemas de tratamiento antituberculoso diferenciado. Antes de iniciar el tratamiento deberá definirse lo siguiente:

- Antecedentes de Tratamiento
- Condición bacteriológica inicial por baciloscopía o cultivo
- Gravedad de la enfermedad
- Localización de la enfermedad : pulmonar ó extrapulmonar.

En lo referente al antecedente de tratamiento es necesario precisar lo siguiente:

- **CASO NUEVO O NUNCA TRATADO** : Pacientes que nunca han recibido tratamiento ó si lo han hecho ha sido por un período no mayor de 1 mes.

- **CASO ANTES TRATADO** : Reinfección, demostrado con baciloscopía y cultivo postivo, después que el enfermo ha completado un curso de tratamiento y ha sido considerado curado (más de 6 meses de haber sido dado de alta)

- **ABANDONO RECUPERADO** : Aquel paciente que habiéndo sido diagnosticado de TBC deja de recibir tratamiento por un tiempo mayor de 1 mes y luego es reingresado a tratamiento.

- **FRACASO** : Ausencia de mejoría Clínico-Radiológica con persistencia o reaparición de baciloscopía y/o cultivo positivo al 4° mes o al término del tratamiento.

- **CRÓNICO** : Paciente que ha recibido más de dos tratamientos y persiste bacteriológicamente positivo.

- **TUBERCULOSIS MULTIRESISTENTE** : Cuando el paciente es resistente a por lo menos a los dos principales medicamentos antituberculosos, la isoniazida y la refanpicina.

6.4.2. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

La Asociación Americana del Torax (ATS) y el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta recomiendan esquemas de cuatro medicamentos como terapia antituberculosa inicial, especialmente cuando se sospecha resistencia, (nivel de evidencia I, Recomendación grado A). Por lo general, como se describe mas adelante, estos esquemas son acortados (seis meses) y supervisados por observación directa del tratamiento (del inglés: directly observed therapy o "DOTS"). Los medicamentos más usados en combinación son H, R, Z, y E o S, para los cuales (existe nivel de evidencia I y II).
Estos esquemas se pueden usar con los medicamentos por separado o combinados en su presentación, con iguales resultados en eficacia, aceptabilidad, adherencia, y reacciones adversas (Nivel de evidencia I,Recomendación grado A). En ausencia de resistencia, Z, E ó S se administran unicamente durante uno a dos meses, en la etapa denominada "bactericida" (Recomendación grado A, nivel de evidencia I).
Existe evidencia de nivel III.2, que sustenta la recomendación grado B de administrar tratamientos acortados de seis meses de duración, de manera supervisada directamente observada (DOTS), para promover cooperación y adherencia. Esta estrategia puede resultar económicamente más óptima y ayudar en la prevención del desarrollo de tuberculosis multiresistente.

La identificación de diferentes categorías de enfermos conduce a la utilización de esquemas terapeúticos diferenciados :

6.4.3. ESQUEMA UNO : 2RHZE/4H2R2

MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS DE PRIMERA LÍNEA
Los medicamentos de primera línea se utilizan en pacientes nuevos, recaídas y abandonos recuperados, son altamente eficaces y de buena tolerancia para el paciente.

A. RIFAMPICINA (R)
Es bactericida contra bacilos extra e intracelulares. Se absorbe rápidamente una vez ingerida, pero puede ser demorada o disminuida por alimentos muy ricos en grasa. Su absorción puede ser disminuida en 30% cuando se ingiere con alimentos, por lo que se sugiere ingerir con un vaso lleno de agua 1 hora antes o 2 horas después de los alimentos. Sin embargo, de haber intolerancia gástrica, esta puede ser ingerida acompañada de alimentos no grasos. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia. Tiene un efecto post-antibiótico (EPA) de 3 días, lo que explica porqué se indica dos veces por semana. Su concentración en tejido pulmonar está muy por encima de su concentración sérica. No requiere ajuste en insuficiencia renal. Su naturaleza lipofílica lo hace candidato para tratar TB del sistema nervioso central. El ácido amino salicílico reduce la absorción de RMP. Junto con Isoniazida puede disminuir en algunos casos el nivel de Vitamina D. Puede cambiar el color de la saliva, orina, sudor y de las

secreciones oculares, (rojo-anaranjado) sin efecto negativo para el enfermo, por lo que hay que advertir al paciente.

B. ISONIACIDA (H)

Droga bactericida, especialmente contra bacilos de multiplicación rápida. Es mejor absorbida con estómago vacío; cuando se ingiere con alimentos ricos en grasas la reducción de la concentración sérica pico puede llegar a menos de 50%. Sin embargo, de haber intolerancia gástrica, esta puede ser ingerida acompañada de alimentos no grasos. No ingerir junto con antiácidos.

Se espera una concentración pico de 3-5 ug/ml después de una dosis diaria y 9-15 ug/ml después de una dosis 2 veces por semana. Tiene un efecto post-antibiótico de hasta 6 días, lo que explica por qué se indica 2 veces por semana en segunda fase. Con meninges inflamadas su concentración en SNC equivale a concentraciones séricas. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia.

Debe asociarse al consumo de Vitamina B6 en pacientes con diabetes, insuficiencia renal, VIH, alcohólicos crónicos, malnutridos o con neuropatía periférica y en gestantes (25 mg/d).

C. PIRAZINAMIDA (Z)

Ejerce efecto bactericida sobre la población bacteriana semidormida o durmiente contenida dentro de los macrófagos o en el ambiente ácido de los focos caseosos.

Puede ser tomada con o sin alimentos. La exposición al sol debe ser prudente para evitar rash cutáneo.

Atraviesa el SNC logrando concentración similar a la sérica. La OMS recomienda su uso en gestantes con TB. EL riesgo de hiperuricemia esta incrementado en pacientes con insuficiencia renal por lo que requiere de ajuste de dosis.

D. ETAMBUTOL (E)

Bacteriostático a dosis de 20 mg/k/d. Su función en el esquema de tratamiento es proteger contra el desarrollo de resistencia a Rifampicina en donde la resistencia a

Isoniazida puede estar presente. Se puede ingerir con o sin alimentos. Los antiácidos interfieren con la droga. Se espera una concentración pico de 2-6 ug/ml. Su uso es seguro en cualquier mes del embarazo y en la lactancia.

D. ESTREPTOMICINA (S)

Es el único agente de uso parenteral de 1ª línea. Con actividad bactericida fundamentalmente en población extracelular, actúa en pH neutro. Su dosis es de 15 Mg/Kg/día y se distribuye ampliamente en tejidos y líquidos corporales. Con pobre penetración en barrera hematoencefálica.

6.4.4. COMPOSICIÓN DEL ESQUEMA UNO

El tratamiento primario ESQUEMA UNO incluye los siguientes fármacos: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E).

La Isoniacida y la Rifampicina son consideradas como el Núcleo Básico del tratamiento antituberculoso a la que se agregó posteriormente la Pirazinamida; todas ellas pueden eliminar el bacilo de la TB (Mycobacterium tuberculosis) en cualquier localización, a nivel intracelular y extracelular.

El esquema de tratamiento primario acortado se debe administrar durante 6 meses, hasta completar 82 dosis, dividido en dos etapas(Ver cuadro 4):

- Primera Fase: 50 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE).

- Segunda Fase: 32 dosis (intermitente, 2 veces por semana, con RH).

Dosis de INH en segunda fase del Esquema I según peso del paciente:

- Menor de 50 Kg: 15 mg/K de peso.
- 50-55 Kg: 15 mg/K de peso (8 tabletas /día, 2 veces por semana).
- 55 Kg o más 15 mg/K de peso (9 tabletas /día, 2 veces por semana).

6.4.4. RECOMENDACIONES DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESQUEMA UNO

a. Garantizar el cumplimiento total de las dosis programadas. Es más importante completar el Número de dosis que el tiempo previsto para completar el Esquema Uno. Si por cualquier circunstancia se ha dejado de tomar algunas dosis, éstas deben administrarse al final de la fase correspondiente hasta alcanzar las dosis de tratamiento completo (50 dosis en la primera fase y 32 dosis en la segunda fase).

b. No se recomienda prolongar ni primera ni segunda fase cuando no se dispone de Prueba de Sensibilidad, con el fin de prevenir el enmascaramiento del fracaso de tratamiento en curso.

c. En pacientes PANSENSIBLES (cuentan con resultado de Prueba de sensibilidad (P.S.) convencional Pan - sensible o P.S. rápida que es sensible a H y R y no tiene factores de riesgo para TB MDR, con cuestionario estandarizado con resultados negativos) es posible prolongar la 2ª fase del Esquema Uno, por indicación exclusiva del consultor regional (experto en enfermedades respiratorias) del CERI, en las siguientes situaciones:

d. **c.1** Enfermedad pulmonar extensa: definida por compromiso pulmonar equivalente a más del 50% del área de un pulmón según radiografía actualizada (al final de la primera fase).

e. **c.2** Presencia de cavidad pulmonar mayor de 4 cm según radiografía actual (al final de la primera fase).

f. **c.3** Persistencia de baciloscopía positiva al final de la primera fase y con evolución radiográfica y clínica favorable. En estos casos solicitar cultivo al final de la 1ª fase y si es positivo prolongar 2ª fase.

El esquema recomendado, en los casos señalados en el ítem c. es: 2HRZE/7H2R2. Dos meses con 4 drogas diario de lunes a sábado, seguido de una segunda fase intermitente de 7 meses con H-R dos veces por semana. Total
e medicamentos por paciente:

- R (2 cap. x 50 dosis=100 cap./ 1ª fase) + (2 cap. x 56 dosis = 112 cap. / 2ª fase) = 212 cap.
- H (3 tab x 50 dosis=150 tab / 1ª fase) + (8 x 56 dosis = 448 tab / 2ª fase) = 369 tab
- Z (3 tab x 50 dosis=150 tab / 1ª fase) = 150 tab
- E (3 tab x 50 dosis=150 tab/ 1ª fase) = 150 tab

El análisis de cohorte de los pacientes que sometidos a este esquema de tratamiento debe ser realizado en el grupo de "Excluidos de la Cohorte".

6.4.6. INDICACIONES DEL ESQUEMA UNO

1. Todo paciente NUNCA TRATADO con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar con frotis positivo o negativo (incluyendo a aquellos con cultivo BK positivo o negativo) independiente de la condición de VIH/SIDA.

2. Todo paciente que cuente con una Prueba de Sensibilidad (PS) vigente (menos de 3 meses) que indique que es PANSENSIBLE.

3. En todo paciente ANTES TRATADO (recaída por primera vez, abandono recuperado por primera vez) debe solicitarse Prueba de Sensibilidad antes de iniciar este tratamiento, con cuyo resultado el consultor regional experto en enfermedades respiratorias y TB diseñará y propondrá al CERI el esquema individual que corresponde, en caso de ser la cepa drogo-resistente:

a. Antes Tratado con PS que indica es pansensible a H-R: Esquema Uno.

b. Antes Tratado con PS que indica TB resistente: según patrón de resistencia

c. Antes tratado multi-resistente: esquema para TB MDR individualizado, basado en su PS.

4. Es obligación del médico y enfermera de la Estrategia de TB solicitar la PS (rápida y convencional, según la disponibilidad de la DISA/DIRESA de procedencia) de inicio de tratamiento en los pacientes Nuevos y antes tratados, hacer seguimiento de la PS y es obligación del médico tratante la evaluación oportuna de sus resultados.

6.4.7. EN PACIENTES NUEVOS QUE NO CUENTAN CON PS INICIAL

1. Es importante solicitar la PS oportunamente, al momento del diagnóstico; no hacerlo es incurrir en un grave error que se debe evitar. La DISA/DIRESA debe analizar este tipo de casos y establecer las medidas correctivas correspondientes.
2. Aplicar cuestionario estandarizado de factores de riesgo de TB Resistente. Si se detectase un factor de riesgo hacer interconsulta inmediata con el consultor regional del CERI. Continuar con Esquema Uno hasta que se efectivice la consulta y actuar según las recomendaciones del consultor.
3. Solicitar una muestra para cultivo y de ser positivo garantizar que sea enviado para PS.
4. Tan pronto se tenga resultados, consultar nuevamente con el consultor regional del CERI.

6.4.8. CONDUCTA EN PACIENTES ANTES TRATADOS (RECAÍDA, ABANDONO RECUPERADO) QUE NO DISPONEN DE PS INICIAL

1. Es importante solicitar la PS oportunamente, al momento del diagnóstico; no hacerlo es incurrir en un grave error que se debe evitar. La DISA/DIRESA debe analizar este tipo de casos y establecer las medidas correctivas correspondientes
2. Conducta en los Pacientes antes Tratados por primera vez:
   a. Aplicar cuestionario estandarizado de factores de riesgo de TB Resistente. Si se detectase un factor de riesgo hacer interconsulta inmediata con el consultor regional del CERI .
   b. Solicitar una muestra para cultivo y de ser positivo garantizar que sea enviado para PS.
   c. Continuar con Esquema Uno.
   d. Cuando la recaída es dentro de los 6 meses de alta del tratamiento previo con esquema primario: tratamiento estandarizado para TB MDR. Tan pronto se disponga de algún cultivo positivo pedir prueba de sensibilidad.
   e. En todos los casos es obligación del médico y enfermera de la Estrategia de TB solicitar la PS (rápida y/o convencional según la disponibilidad de la DISA/DIRESA de procedencia) de inicio de tratamiento en los pacientes Nuevos y antes tratados, hacer seguimiento de la PS y es obligación del médico la evaluación oportuna de sus resultados.
3. Conducta en Pacientes Multitratados, y que actualmente presenta 3° episodio (2° recaída o más, y 2° abandono o más) de Tuberculosis.

a. En todos estos casos es indispensable garantizar el envío de muestra para una PS. (rápida y convencional).
b. Si el último episodio previo fue hace más de 2 años: Esquema Uno hasta la PS.
c. Si el último episodio previo fue hace menos de 2 años: Retratamiento Estandarizado para TB MDR, hasta tener la PS.
d. En todos los casos es obligación del médico y enfermera de la Estrategia de TB solicitar la PS (rápida y/o convencional según la DISA/DIRESA de procedencia) de inicio de tratamiento en los pacientes Nuevos y antes tratados, hacer seguimiento de la PS y es obligación del médico la evaluación oportuna de sus resultados.

6.4.9. ESQUEMAS SECUNDARIOS

*Los pacientes con TB MDR deben ser tratados por personal medico experto en el manejo de estos casos y por el neumólogo, dado que constituyen un problema de salud pública. Estos pacientes van a necesitar manejo con medicamentos de segunda linea, por lo general menos efectivos y mas toxicos que los de primera línea, y por períodos de tiempo de 18 a 24 meses (nivel de evidencia IV, Recomendación grado C).

6.4.10. MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSIS DE SEGUNDA LÍNEA

Los medicamentos de segunda línea se utilizan en pacientes con tuberculosis resistente a antibióticos. Estos fármacos suelen tener efectos más tóxicos, y su acción terapéutica requiere de uso prolongado para alcanzar la curación. En el caso de Multidrogorresistencia se recomienda de al menos 18 meses de tratamiento.

6.4.11. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS

1. **Grupo 1:** Algunos Fármacos orales de primera línea, como Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol, pueden utilizarse en el manejo de la tuberculosis multidrogo resistente. Si la Prueba de Sensibilidad (PS) indica que aun es sensible a Etambutol y/o Pirazinamida, deben ser considerados en el nuevo esquema, ya que son mejor tolerados que los medicamentos de segunda línea.
2. **Grupo 2:** Incluya a medicamentos inyectables (Kanamicina, Amikacina, Estreptomicina, Capreomicina); si el paciente es sensible se recomienda estreptomicina como primera opción. Si es resistente a estreptomicina, la segunda opción es Kanamicina. Si la cepa es resistente tanto a estreptomicina como a kanamicina, entonces la elección es Capreomicina. En presencia de resistencia a Kanamicina, Estreptomicina y Capreomicina se decidirá en el CERI y CERN el uso ya sea de Amikacina o Capreomicina.
3. La Capreomicina y Amikacina son de uso restringido, autorizadas UNICAMENTE por la UT-TB MDR.
4. **Grupo 3:** Comprende a las Quinolonas (en orden descendente de potencia: Moxifloxacino, Levofloxacino, Ciprofloxacino), que son fármacos de segunda línea orales y bactericidas. Se debe incluir una quinolona en cada régimen de tratamiento para MDR.
5. El Moxifloxacino es de uso restringido, autorizado UNICAMENTE por la UT-TB MDR.
6. **Grupo 4:** Este grupo incluye a Ethionamida, Cicloserina, PAS. Son menos tolerados que los medicamentos de los otros grupos. Todos ellos pueden ser incluidos en el

esquema de retratamiento.

7. **Grupo 5:** Otros: Amoxicilina/Ácido Clavulánico, Claritromicina. Thioridazina, Linezolid, Imipenem/Cilastina, Meropenem, Isoniacida a altas dosis, Thiocetazona.

*El tratamiento de la Tuberculosis Multidrogorresistente se aplicará en las DISA/DIRESA previamente calificadas por la ESN PCT.
La mejor opción de manejo para la TB MDR es el retratamiento individualizado basado en la PS del paciente, por lo que es muy importante garantizar el cultivo positivo; pero los pacientes no siempre cuentan con resultados de prueba de sensibilidad en el momento de la decisión terapéutica, lo cual condiciona la necesidad de esquemas de tratamientos intermedios empíricos, en el país denominado esquema estandarizado de retratamiento o esquema empírico de retratamiento.

6.4.12. RECOMENDACIONES GENERALES

Todo paciente que va a recibir tratamiento por resistencia a drogas debe seguir las siguientes recomendaciones:
Pedir dos Cultivos de M. tuberculosis (cultivo BK) y Prueba de Sensibilidad ANTES de iniciar el esquema de retratamiento.
Obtener resultados de Prueba de Sensibilidad del caso índice.
Una vez que llega el resultado de Prueba de Sensibilidad, presentar inmediatamente la información al Consultor y al CERI para realizar los cambios necesarios en el esquema de tratamiento.
El médico y la enfermera de la Estrategia de TB del Establecimiento de Salud serán responsables del seguimiento de la Prueba de Sensibilidad.
Hacer un seguimiento mensual con la finalidad de detectar precozmente RAFAS o fracaso a tratamiento.
Los pacientes que concluyeron cualquier esquema de Retratamiento para TB MDR deberán ser reevaluados periódicamente por la Estrategia TB (con baciloscopías y cultivo de BK por un tiempo de 2 años: el primer año por lo menos cada 3 meses y el segundo año cada 6 meses).
Los expedientes de los pacientes declarados de alta de retratamiento en condición de fracaso por el médico tratante y el consultor, deberán ser presentados al CERI para ser ratificados o rectificados y elevados a su vez al CERN para su segunda ratificación.
No se deberá prolongar el retratamiento por más de 24 meses sin previa solicitud al CERI y al CERN para la aprobación por ambas instancias

6.4.13. RETRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO PARA TB MDR

Esquema aprobado por el CERI en base a los resultados de la prueba de sensibilidad del paciente.
Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor del CERI y puesto a consideración del CERI para su decisión. No iniciar tratamiento sin previa aprobación del CERI.

a. Indicado en:
b. Pacientes que cuenten con resultados de pruebas de sensibilidad para fármacos antituberculosis de primera y segunda línea del INS o de laboratorios acreditados por el INS para este fin. La PS no debe tener una antigüedad mayor de 6 meses.
c. En la]laboración de los esquemas individualizados debe considerarse la elección de los fármacos en el siguiente orden: o Armar el Núcleo básico: Fluoroquinolona (Moxifloxacino, Levofloxacino, Ciprofloxacino). Inyectables: Kanamicina, Capreomicina, Amikacina, Estreptomicina.

d. Agregar al menos 1 droga de segunda línea oral (Medicamentos del Grupo 4): Cicloserina, Etionamida, PAS.
e. Agregar drogas orales de primera línea a las cuales se haya demostrado su sensibilidad: Etambutol, Pirazinamida.
f. Agregar 2 ó más de las drogas de segunda línea (Medicamentos del Grupo 5, Ítem 7.2.2) según el patrón de resistencia si no se logra alcanzar un esquema con por lo menos 3 drogas nuevas (por lo menos dos de ellas bactericidas):
g. Amoxicilina/ácido clavulánico, Claritromicina, Thiocetazona, Linezolid, Imipenem/cilastina, Meropenem, Thioridazina, Isoniacida a altas dosis.
h. Estas últimas drogas solo serán aprobadas por decisión del CERN en pacientes que dispongan de prueba de sensibilidad reciente (menor de 3 meses de antigüedad) y que hayan fracaso a tratamiento individualizado de TB MDR demostrada, siendo regulares al tratamiento supervisado.
    a. El esquema de retratamiento individualizado:
i. Debe contener por lo menos 3 drogas efectivas, de ellas por lo menos 2 con poder bactericida.
j. El núcleo básico de retratamiento es una fluoroquinolona más un inyectable.
k. Si no es posible elaborar un esquema efectivo o en presencia de resistencia extensa es posible utilizar drogas del Grupo 5.
l. No se debe administrar dos Fluoroquinolonas o dos inyectables simultáneamente.
    a. Duración del Tratamiento:
m. 18 meses: para aquellos con lesión pulmonar mínima (menos de 50% del único pulmón comprometido), no cavitada, sin antecedente de tratamiento previo de ningún tipo, sin comorbilidad presente, regulares al tratamiento, sin antecedentes de cirugía torácica terapéutica por TB MDR, con resistencia únicamente a RMP e INH, con conversión bacteriológica a cultivo negativo dentro de los primeros seis meses de retratamiento.
n. 19 a 24 meses: para el resto de pacientes.
    a. Para prolongar el tratamiento individualizado por más de 24 meses se requiere aprobación previa del Comité Evaluador de Retratamiento Intermedio (CERI) y simultáneamente del Comité Evaluador de Retratamiento Nacional (CERN). De no haberse realizado el trámite con anticipación, se suspenderá dicho tratamiento.
o. En los casos sometidos a cirugía complementaria el tiempo de tratamiento se definirá en el CERN.
    a. Los expedientes de los pacientes declarados de alta de retratamiento deberán ser presentados posteriormente a la UT-TB MDR.
    b. Todo paciente en que ha fracasado al tratamiento (2 cultivos positivos después del 6º mes) individualizado debe ser presentado al CERI y luego al CERN.

6.4.14. RETRATAMIENTO EMPÍRICO TRANSITORIO PARA TB MDR

a. Es un esquema de tratamiento TRANSITORIO, que se basa en el antecedente del paciente (Contactos, medicamentos previamente utilizados, PS rápidas).
   El paciente inicia tratamiento en base a un esquemas elaborado de acuerdo a sus antecedentes, el cual lo recibirá hasta que cuente con el resultado de su Prueba de Sensibilidad, en cuyo momento pasará a esquema individualizado.
b. Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor y puesto a consideración del CERI y/o CERN para su decisión final.
c. Todo paciente con indicación de retratamiento empírico transitorio para TB MDR debe ser evaluado directamente por el médico Consultor Intermedio del

CERI quien remitirá el caso al CERI de la jurisdicción correspondiente.
Asimismo, se debe asegurar el envío de dos muestras para cultivo y Prueba de Sensibilidad, previo al inicio del retratamiento.

d. Se indica e inicia sin disponer de los resultados de la prueba de sensibilidad del paciente, cuando este se encuentra en condición clínica moderada o severamente descompensado, por lo tanto con criterio de hospitalización por tanto hospitalizado y tenga al menos un cultivo positivo.
e. Para la elaboración de dicho esquema se tendrá en consideración lo siguiente:
    - El antecedente de fármacos previamente recibidos.
    - La prueba de sensibilidad del caso índice TB MDR documentado.
    - El esquema de retratamiento recibido por el caso índice y su condición de egreso, si lo hubiera.
    - El patrón de resistencia local (áreas de alto riesgo) o regional
    - El patrón de resistencia local (áreas de alto riesgo) o regional.
f. Indicado en:
    - Paciente Nunca Tratado (nuevo) o Antes Tratado (AT) que es contacto intradomiciliario frecuente de caso índice TB MDR objetivamente documentado por prueba de sensibilidad (del caso índice).
    - Pacientes que estando en esquema Primario y cuenta con resultado de una PS rápidas MODS o GRIESS que indica resistencia a R y H.
g. El esquema de retratamiento empírico debe ser modificado al recibirse el resultado de la P.S. del paciente, con lo que se diseñará un esquema individualizado, previa aprobación del CERI y a la UT-TB MDR.
h. Todo expediente de paciente con resultado de prueba de sensibilidad (PS) que indica ser pansensible debe ser re-evaluado por el CERI y UT-TB MDR. Si la prueba corresponde al paciente, este debe ser pasado a esquema con drogas de primera línea.
i. Duración: Este es un esquema transitorio, hasta tener la Prueba de Sensibilidad. De no contar con ella la duración del tratamiento será determinado por el CERI:
    - 18 meses: para aquellos con lesión pulmonar mínima, no cavitada, sin antecedente de tratamiento previo de ningún tipo, sin comorbilidad presente, regulares al tratamiento, sin antecedentes de cirugía torácica terapéutica por TB MDR, caso índice muestra resistencia únicamente a R-H, con conversión bacteriológica a cultivo negativo dentro de los primeros seis meses de retratamiento.
    - 24 meses: para el resto de pacientes.

6.4.15. ESQUEMA DE RETRATAMIENTO ESTANDARIZADO PARA TB MDR

a. Es un esquema de tratamiento TRANSITORIO, Uniformizado que el paciente recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad que permita diseñar un esquema individualizado. Es requisito previo indispensable disponer de un cultivo positivo y una PS en proceso.
b. Todo paciente con indicación de retratamiento estandarizado para TB MDR debe ser evaluado directamente por el médico Consultor Intermedio quien remitirá el caso al CERI de la DISA correspondiente. Asimismo, se debe asegurar el envío de dos muestras para cultivo y Prueba de Sensibilidad, previo al inicio del retratamiento. No se iniciará tratamiento sin previa aprobación del CERI.
c. Composición

El presente esquema incluye las siguientes drogas:
Kanamicina + Quinolona (Ciprofloxacino o Levofloxacino) + Pirazinamida + Ethambutol + Etionamida + Cicloserina.

6.4.16. ESQUEMA ESTANDARIZADO PARA TB MDR

2-4 Km Cxa Z E Eto Cs/ Km2-3 Cxa Z E Eto Cs/ Cx Eto Cs Z E

a. a: Ciprofloxacino se irá remplazado progresivamente por levofloxacino.
b. Los pacientes que inician Retratamiento utilizarán Levofloxacino (en vez de Ciprofloxacino). Los pacientes que hayan iniciado retratamiento con Ciprofloxacino continuaran con la misma por el resto del tratamiento.
c. Los Inyectables (aminoglucósidos y glicopéptidos) pueden aplicarse por vía INTRAMUSCULAR O ENDOVENOSA en forma diaria durante 2-4 meses y luego aplicar de manera intermitente (2-3 veces por semana), hasta tener por lo menos el resultado de 3 cultivos mensuales negativos consecutivos no seguidos de cultivo positivo u ocho meses de tratamiento cronológico.
d. Indicaciones
e. Paciente que fracasó al Esquema Uno, demostrado por cultivo positivo al 4°. mes de tratamiento y que cuenta con Prueba de Sensibilidad en proceso al momento de decidir la terapia.
f. Paciente con diagnóstico de TB activa y antecedente de dos tratamientos previos completos y que cuenta con cultivo positivo y Prueba de Sensibilidad en proceso al momento de decidir la terapia.
g. Paciente en Esquema Uno con sospecha de TB MDR (según cuestionario estandarizado e historia clínica) y con alto riesgo documentado de fallecimiento (por tanto: está hospitalizado) y contar con la auditoria del caso por parte del CERI quien autorizará el inicio de tratamiento. Requisito previo:
h. solicitar dos cultivos en proceso.
i. Duración
j. Este es un esquema de tratamiento transitorio, hasta tener la Prueba de Sensibilidad, ella durará: 18 meses: para aquellos con lesión pulmonar mínima (máximo 2 de 6 campos), no cavitada, sin antecedente de tratamiento previo de ningún tipo, sin comorbilidad presente, regulares al tratamiento, sin antecedentes de cirugía torácica terapéutica por TB MDR, con conversión bacteriológica a cultivo negativo dentro de los primeros seis meses de retratamiento.
k. 24 meses: para el resto de pacientes.
l. Recordar que el esquema estandarizado al ser un esquema transitorio, debe agotarse todos los medios para contar con una prueba de sensibilidad y diseñar un esquema de retratamiento individualizado.
m. Este esquema se mantiene hasta tener el resultado de la Prueba de Sensibilidad del paciente, en cuyo momento pasará a diseñarse un esquema individualizado, aprobado por el CERI. Si al sexto mes no se tiene el resultado de la Prueba de Sensibilidad, deberá ser reevaluado por el CERI y la UT-TB MDR.
n. Todo expediente de paciente con resultado de prueba de sensibilidad (PS) que indica ser pansensible debe ser re-evaluado de URGENCIA por el CERI y UT-TB MDR. De verificarse su condición de pansensible, debe retirarse del retratamiento para TB MDR y recibir drogas de primera línea.

6.4.17. MANEJO DEL PACIENTE QUE FRACASA AL RETRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

Se define como fracaso al tratamiento individualizado como la presencia de 2 cultivos positivos (1+) consecutivos, con diferencia de por lo menos 30 días entre uno y otro, a partir del sexto de mes de tratamiento regular o a la reaparición de 2 cultivos positivos (1+ o más) a partir del sexto mes de tratamiento regular, luego de la negativización.
Se considera cultivo positivo (1+) a la presencia de 10 colonias o más. En presencia de cultivos con menos de 10 colonias se deben solicitar cultivos seriados y valorar el estado clínico y la evolución radiográfica. También se considerará fracaso ante la presencia de cultivos paucibacilares persistentes (al menos 3) junto con lesiones pulmonares de lenta evolución o resolución.
Debe solicitarse dos nuevas Pruebas de Sensibilidad al momento del fracaso y reevaluarse con resultados.
De no haber otro esquema posible (al menos 3 drogas sensibles), mantener el mismo esquema de tratamiento hasta completar el periodo de 18 meses, luego suspender el mismo y solicitar dos nuevas PS separadas una de otra al menos 30 días (las muestras deberán ser tomadas en el mismo establecimiento de salud).
Con los resultados de estas dos últimas PS el Consultor del CERI evaluará si es posible armar un nuevo esquema de tratamiento con al menos 3 drogas sensibles.
De no ser posible armar un nuevo esquema el Consultor y el Medico Tratante deben dar de alta por fracaso. El caso debe ser presentado al CERI y CERN para la evaluación pertinente, y de corresponder, la ratificación final del fracaso en cada una de esas instancias.
No se autoriza prolongar tratamientos probadamente incapaces de curar por el riesgo de transmisión de TB incurable a la comunidad. El paciente y su familia deberán continuar recibiendo el apoyo alimentario. Se brindará examen periódico gratuito a la familia.

6.4.18. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE TB RESISTENTE NO MDR

Dado que en el país los pacientes tienen mayor acceso de Pruebas de Sensibilidad, se puede no solo diagnosticar Tuberculosis MDR sino otros patrones de resistencia (mono o polirresistencias) y estando en el proceso de universalización de Pruebas de Sensibilidad rápida es necesario dar pautas del manejo de algunas de estas formas de Mono o Polirresistencias más frecuentemente presentadas. En general estos casos requieren tratamientos menos complejos y por menos tiempo (9 a 12 meses).

6.4.19. RECOMENDACIONES PARA CASOS DE RESISTENCIA A ISONIAZIDA CON PRUEBAS DE SENSIBILIDAD RAPIDAS

En pacientes que inician Esquema Uno y que se obtiene resultados de pruebas rápidas con resistencia a H, es necesario definir esquemas que permitan garantizar terapias adecuadas en espera de la prueba de sensibilidad convencional; para lo cual debe considerarse las siguientes condiciones:

1. Resultado de resistencia a H obtenido al 1° MES DE TRATAMIENTO con Esquema Uno:
   - 9 REZ diario
   - Se puede agregar Ciprofloxacino en casos de lesión pulmonar extensa y/o cavitada mayor de 4cm; con evaluación del consultor y la Unidad Técnica.
   - Seguimiento debe ser con cultivos mensuales (al menos 2°, 4° mes y al momento del alta).
   - Obtener prueba de sensibilidad convencional y re-evaluación con dichos resultados.
2. Resultado de resistencia a H obtenido al 2° MES DE TRATAMIENTO con Esquema Uno:
   - 8 REZ diario.
   - Obtener prueba de sensibilidad convencional y re-evaluación con dichos resultados.

- Seguimiento con cultivos mensuales (al menos 2° , 4° mes y al momento del alta).
- Se puede agregar una quinolona (Ciprofloxacino o Levofloxacino según la disponibilidad) en casos de lesión pulmonar extensa (> de 2 de 6 campos) y/o cavitada mayor de 4cm; con evaluación del consultor y la Unidad Técnica.

3. Resultado de resistencia a H obtenido en la SEGUNDA FASE (ENTRE 3° Y 6° MES DE TRATAMIENTO) con Esquema Uno, que cursa con BUENA EVOLUCIÓN clínica, radiológica y bacteriológica:
   - Suspender H
   - Antes de tomar la decisión de elaborar el esquema de tratamiento es necesario recuperar la Prueba de sensibilidad a drogas de primera línea de la DISA o de primera y segunda línea del INS si la hubiese.
   - R E Z Cpx a dosis diaria hasta completar 9 meses de tratamiento con evaluación del consultor y de la Unidad Técnica.
   - Seguimiento debe ser con cultivos mensuales.

4. Resultado de resistencia a H obtenido en la SEGUNDA FASE (ENTRE 3° Y 6° MES DE TRATAMIENTO) con Esquema Uno, que cursa con MALA EVOLUCION radiológica y bacteriológica:
   - Recuperar la PS inicial en el laboratorio referencial e Instituto Nacional de Salud.
   - Solicitar nueva PS.
   - Suspender el tratamiento.
   - Caso debe ser presentado al CERI para su discusión habiendo verificado que paciente cuente con al menos 1 cultivo positivo (+).

6.4.20. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE CASOS DE MONO O POLIRRESISTENCIAS CON RESULTADO DE PRUEBA DE SENSIBILIDAD CONVENCIONAL ("Primera" o "Primera y Segunda línea").

Un grupo de personas con TB tienen resistencia del tipo no MDR (resistencia a otras drogas diferentes de la resistencia simultánea a Isoniacida y Rifampicina).
En algunas formas de este tipo de resistencias, el esquema de tratamiento no requiere de tantas drogas ni ser tan prolongado como en TB MDR.
Para catalogar a un paciente de Monorresistente o Poli resistente requiere que tenga una PS convencional, al menos a todas las drogas de 1° línea.
En toda forma de resistencia la segunda fase es a dosis diaria.

A continuación se dan esquemas de tratamiento para Mono y Poli resistencias NO MDR, que cuenta con PS convencional.

RESISTENCIAS	ESQUEMA SUGERIDO	DURACIÓN
H	2RZECx* / 7RECx	9 m
H + S	2RZECx* / 7RECx	9 m
H + E	2RZCx*S_3 / 7RZCx [a]	9 m
H + E +S (1)	2RZCx*K_3 / 7RZCx [a]	9m a 12 m
E + Z	2RHCx*S_3 / 7RH	9 m
H + Z	2RECx* S_3 / 7RECx [a]	9m a 12 m
H + E + Z (2)	SRCx*Eto [a]	18 meses. Mantener inyectable hasta obtener 3 cultivos (-) consecutivos.
Z	2RHE / 7 RH [b] [c]	9 m
E	2RHZ / 4 RH [b]	6 m

Adaptado de:
(a): WHO. Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis. EMERGENCY UPDATE

6.4.21. TRATAMIENTO DE LA TB XDR (EXTREMADAMENTE RESISTENTE O TB ULTRA RESISTENTE).

Tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR) se define como la resistencia simultánea a los dos núcleos principales para el tratamiento de la TB:

- Núcleo del tratamiento de la TB sensible: R-H
- Núcleo del tratamiento de la TB MDR: quinolona + inyectable de 2ª línea (Kanamicina, Capreomicina o Amikacina).
- TB XDR será por lo tanto la enfermedad tuberculosa producida por una cepa de Mycobacterium tuberculosis que es resistente simultáneamente a: H + R + una fluoroquinolona + un inyectable de 2ª línea.

Son raros los casos XDR que tienen resistencia únicamente a 2 drogas de segunda línea.
El grupo de personas que no cura no tiene en el momento alternativas terapéuticas con las drogas que actualmente utilizamos en el país en el manejo de la TB y TB MDR, por ello es imprescindible brindar alternativas de tratamiento a estas formas muy severas de TB a fin de buscar su curación y contener su transmisión y expansión.

Principios del Tratamiento de TB XDR

a. El diagnóstico es exclusivamente por criterio laboratorial basado en la PS.
b. .Es IMPRESCINDIBLE contar con una Prueba de sensibilidad. En los casos que sean detectados con patrón de resistencia XDR debe solicitarse inmediatamente una nueva Prueba de sensibilidad y Tipificación de la Mycobacteria.
c. En estos casos hay necesidad de armar un esquema siguiendo los mismos principios de la terapia combinada de TB: por lo menos 3 drogas nuevas de las cuales al menos 2 deben ser bactericidas.
d. Debe incluirse una Quinolona de última generación, en el país se cuenta con Moxifloxacino.
e. Debe incluirse un inyectable: al que el paciente es sensible según la prueba de sensibilidad, si el paciente es resistente a todos los inyectables optar por el inyectable al que menos se ha expuesto.
f. Se puede utilizar todas aquellas drogas a las que el Mycobacteriun Tuberculosis aún fuera sensible (demostrado por PS), o algunas a las que el paciente no haya sido expuesto previamente (Ver Cuadro N° 2. Medicamentos de 2ª línea para el manejo Tuberculosis Resistente a Drogas – Características clínico farmacológicas)
g. El tratamiento, al menos en su inicio es hospitalizado.
h. El tiempo de tratamiento para fines operacionales será de 24 meses.
i. El manejo de estos casos debe ser estrictamente por un medico neumólogo experto en TB MDR.
j. Si la lesión radiológica es cavitada y localizada debe valorarse oportunamente la cirugía de tórax complementaria al tratamiento medicamentoso.
k. El acceso a estos medicamentos es absolutamente restringido bajo aprobación de la Unidad Técnica de TB MDR y CERN. Los pacientes que accedan a estas drogas deben tener documentado el antecedente de haber recibido sus tratamientos previos de manera regular y estrictamente supervisada, así como la dirección domiciliaria previamente documentada.
l. A continuación se hace la descripción de medicamentos que podrían utilizarse en TB XDR:

1. CLARITROMICINA

Algunas cepas de M. tb son susceptibles a Claritromicina. Algunas investigaciones han

mostrado que revierte la resistencia a RMP lo que ha llevado a que se investigue el uso de la familia de eritromicinas en TB.
Dosis: 500 mg c/12h o 1g/día (en presentación de liberación sostenida).
Puede tomarse con o sin alimentos. No debería usarse en gestante a menos que sea imprescindible.

2. LINEZOLID

Es un antibiótico sintético del grupo de las oxazolidinonas. Es bactericida frente al Mycobacterium tuberculosis incluso en aquellas cepas MDR o XDR. Sólo se ha reportado menos del 1% de resistencia al Linezolid. La dosis de inicio de tratamiento es de 600 mg EV o VO cada 12 horas por las 4 a 8 primeras semanas o hasta la negativización sostenida del esputo o hasta la aparición de reacciones adversas y luego se puede reducir a 600 mg EV o VO al día por el resto de la duración del tratamiento. La dosis podría ser de 300 mg una vez al día luego de las 8 primeras semanas de tratamiento (para pacientes de menos de 45 Kg). Puede tomarse con o sin alimentos. No indicado en gestantes. No se requiere ajuste en insuficiencia renal ni hepática. Reacciones adversas: mielosupresión, diarrea, nausea, neuropatía óptica y periférica.

3. CLOFAZIMINE

Activo in vitro contra M. tb. Dosis: 100-200 mg vía oral. Se ha usado anteriormente en Perú en TB MDR. RAFA más frecuente: coloración rosado salmón de la piel, conjuntiva, cornea y fluidos corporales.

4. IMIPENEM/Cilastatina

Junto con algunas drogas del grupo de las penicilinas ha demostrado actividad bactericida. Debe considerarse el tratamiento con Imipenem siempre en presencia de por lo menos otras 2 drogas nuevas. La dosis se recomienda que sea dos veces al día utilizando la mayor concentración posible y tolerada.

5. MEROPENEM

Puede considerarse una mejor opción que el Imipenem bajo los mismos principios debido a que pertenecen al mismo grupo de antibióticos.

6. THIORIDAZINA

Es un antipsicótico con potente acción bactericida frente al Mycobacterium tuberculosis. Utilizado en enfermedades psiquiátricas originalmente. Se concentra varias veces más en el nivel intracelular. El inicio de la terapia debe ser luego de una evaluación cardiológica y el aumento de la dosis debe ser progresivo. Su uso debe ser en conjunto con el especialista en Psiquiatría.

6.4.22. INDICACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES

6.4.22.1. INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Entiéndase aquella disfunción hepática o insuficiencia previa al inicio del tratamiento antituberculosis.
Si la disfunción hepática previa al tratamiento antituberculosis es debida a la propia tuberculosis, los resultados de laboratorio anormales deben normalizarse a las pocas semanas de iniciado el mismo.
Otros fármacos que el paciente recibe concomitantemente también deben ser considerados

como causantes de la disfunción hepática.
La Insuficiencia Hepática es la pérdida de la función normal del hígado; y se puede clasificar tal disfunción de acuerdo a los criterios de Child-Pugh.
Esta clasificación se correlaciona con la sobrevida a uno y dos años y se aplica a pacientes con Cirrosis Hepática, pudiendo ser de utilidad en pacientes con disfunción hepática aún no diagnosticado de cirrosis.

Parámetro para la clasificación Child-Pugh

Parámetros\Puntaje	1	2	3
1. Ascitis	No	Leve	Severo
2. Albúmina	>3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
3. Bilirrubina	<2	2 – 3	>3
4. Encefalopatía	No	Grado I – II	Grado III - IV
5. Tiempo de Protrombina (alteración)	%: >50 Tiempo: 1" – 3" INR: <1.7	40 – 50% 4" – 6" 1.8 – 2.3	<40% >6" >2.3
Sumatoria de puntaje	5	10	15

Clasificación Child-Pugh

Clase	Sumatoria de Puntaje	Sobrevida a 1 año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A	5 - 6	100	85
B	7 - 9	80	60
C	10 - 15	45	35

Esquemas Sugeridos:

➢ Child-Pugh A: Puede elaborarse cualquier esquema de acuerdo a las guías de MDR o de TB pansensible.

➢ Child-Pugh B: Inyectable – Quinolona – Cs – E – Eth - Pas
- Inyectable y quinolonas: Cualquiera de los fármacos
- Cs- E: Usar con seguridad
- Eth – Pas - Z: Dosis calculada de manera exacta según peso del paciente (PCI en caso de pacientes obesos y corregidos según FCDP)
- Monitorización hepática

➢ Child-Pugh C: Inyectable – Quinolona – E – Cs
- Inyectable y quinolonas: se puede usar cualquiera de los fármacos de este grupo con seguridad.
- Cs- E: Usar con seguridad.
- Elegir primero Eth, luego Pas y evitar Z: Dosis calculada de manera exacta según peso del

paciente (PCI en caso de pacientes obesas y corregidas según FCDP). La introducción de estas drogas debe ser individual, consecutiva y a dosis crecientes de 3 a 4 días.

- Cálculo del Peso Corporal Ideal (PCI) para Mujeres: 45 Kg + 0.9 Kg/cm de talla sobre los 150 cm y para Hombres: 50 Kg + 0.9 Kg/cm de talla sobre los 150 cm cuando se trata de drogas de Primera Línea: H-R-E-Z-S.
- Para las dosis de los fármacos de segunda línea (quinolonas y aminoglucósidos), se recomienda la fórmula de Devine: Dosis diaria según
  Peso: PCI + FCDP x (Peso actual – PCI) Kg. Donde FCDP es el Factor de corrección de dosis según peso. Amikacina=0.38. Ciprofloxacino=0.45, y para el resto de fármacos de segunda línea: 0.3.
- Monitorización hepática frecuente: semanal el primer mes y mensual durante el tratamiento. En caso de Alteración de la función hepática basal retirar las drogas hepatotóxicas: primero suspender Z, luego Q-Pas y luego Eth.
- Los pacientes con insuficiencia hepática con diagnóstico previo a la enfermedad tuberculosa deben tener una prueba de función hepática antes del inicio del tratamiento.

CHILD – PUGH	**Clase A**	**Clase B**	**Clase C**
Pirazinamida	Uso con seguridad	Usar con precaución	Evitar su uso
Etambutol		Uso con seguridad	Uso con seguridad
Aminoglucósidos			
Polipéptidos			
Fluoroquinolonas			
Ethionamida		Usar con precaución	Evitar su uso
Cicloserina		Uso con seguridad	Uso con seguridad
PAS		Usar con precaución	Evitar su uso
Otros	Evaluar el caso individualmente	Evaluar el caso individualmente	Evaluar el caso individualmente

6.4.22.2. INSUFICIENCIA RENAL

La disfunción renal altera el curso del tratamiento debido a que muchas drogas se metabolizan o excretan a través de los riñones. Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT), tienen un riesgo de 10 a 25 veces más de desarrollar tuberculosis que la población general. El disminuir la dosis de algunos medicamentos no es el mejor método de tratar la enfermedad, aunque se pueda evitar la toxicidad, las concentraciones séricas son demasiado bajas para alcanzar efecto terapéutico y se corre el riesgo de desarrollar resistencia. Por lo tanto, la recomendación es incrementar el intervalo antes que disminuir la dosis.

Grados de severidad de la insuficiencia renal crónica según depuración de creatinina:

- Leve: 60 – 120 mL / min
- Insuficiencia Renal Moderada: 30 -59 mL / min
- Insuficiencia Renal Avanzada: 10 – 29 mL / min
- Insuficiencia Rena Terminal: menos de 10 mL / min18
- Una vez establecido el grado de Insuficiencia Renal, las drogas que son aclaradas o depuradas por el riñón en pacientes con grado avanzado o terminal (depuración de creatinina menor de 30 ml/min) o que reciben hemodiálisis se realizan de la misma manera, incrementando el intervalo de administración y no su concentración por Kg de peso. En estos pacientes es necesaria la profilaxis con Piridoxina.

Droga	Cambio en Frecuencia	Dosis recomendada y frecuencia cuando la Depuración de Creatinina es Menor o igual a 30 mL/minuto o cuando el paciente se encuentra en hemodiálisis o diálisis peritoneal
Ethambutol	Sí requiere	20 – 25 mg/Kg 3 veces por semana: Si se encuentra en IRCT o si recibe hemodiálisis 3 veces por semana. 45 mg/Kg 2 veces por semana: Si recibe hemodiálisis 2 veces por semana. 90 mg/Kg 1 vez por semana: Si recibe hemodiálisis una vez por semana. **El Etambutol No debe administrarse diario.** Debe administrarse luego de 4 a 6 horas de la diálisis
Pirazinamida	Sí requiere	25 – 30 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario
Ciprofloxacino	Sí requiere	1000 – 1500 mg por dosis. 3 veces por semana. No diario
Ofloxacino	Sí requiere	600 – 800 mg por dosis. 3 veces por semana. No diario
Levofloxacino	Sí requiere	750 – 1000 mg por dosis. 3 veces por semana. No diario
Moxifloxacino	No requiere	400 mg diario
Cicloserina	Sí requiere	250 mg/día o 500 mg 3 veces por semana (se recomienda esta última dosificación)
Ethionamida	No requiere	Dosis Habitual
PAS SAchet	No requiere	4 g cada 12 horas
Q-PAS	Sí requiere	150 mg/Kg 3 veces por semana. No diario
Estreptomicina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario
Kanamicina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario
Amikacina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario
Capreomicina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario

Por lo tanto, el esquema recomendado para pacientes con insuficiencia renal avanzada, terminal o en diálisis es: Cm3 – Mfx (Lfx – Cpx) – E3 – Z3 – Eto – Cs3 – PAS Sachet. Para pacientes com insuficiência renal no avanzada o terminal (Depuración de creatinina mayor a 30 mL/minuto) los esquemas pueden incluir los otros inyectables y fluoroquinolonas.
El manejo debe hacerse en conjunto con el médico nefrólogo que tenga conocimientos sobre el uso de fármacos antituberculosos. El conjunto con el nefrólogo se determinaría cual es la mejor opción de diálisis del paciente, ya sea la hemodiálisis o la peritoneal teniendo en cuenta que las salas de hemodiálisis son comunes y que el paciente podría pasar más de 3 horas en un ambiente cerrado con exposición de riesgo para el personal de salud y el resto de pacientes.

6.4.22.3. EMBARAZO

Como recomendación general, la tuberculosis diagnosticada durante el embarazo debe ser tratada. Debe evitarse la administración de S, por su efecto sobre el VIII nervio craneal fetal, asi como la Z, por la escasa experiencia con ella durante el embarazo (Nivel de evidencia III.3, Recomendación grado D). Los medicamentos más seguros en embarazo son la H y el E (esquema 18 meses de duración), y puede considerarse la R en casos de enfermedad avanzada, o cuando es conveniente administrar un esquema de nueve meses (Nivel de evidencia IV, Recomendaciónes grado C).

La documentación de embarazo en una paciente en tratamiento antituberculoso no es una indicación médica para terminar el embarazo; ninguna de las drogas de primera línea ha probado ser teratogénica para el humano. Las pacientes pueden lactar a sus hijos (Nivel de

evidencia III.3, Recomendaciónes grado C).

En la mujer que toma anticonceptivos :
La Rifampicina interfiere con los anticonceptivos orales, lo que extraña un riesgo de disminución de la eficacia de su acción de prevención del embarazo. Por lo que se debe utilizar mayor dosis de estrógenos o recurrir a otra forma de anticoncepción.

6.4.22.4. NIÑEZ

La Academia Americana de Pediatría, recomienda para el tratamiento de la TB en edad pediátrica un esquema triconjugado por seis meses de duración con H,R y Z. El esquema más frecuente es de H, R y Z diarios por ocho semanas, seguido de tratamiento diario o de dos veces a la semana con H y R por 16 semanas. Si no se usa Z, se recomienda alargar el tratamiento por lo menos a nueve meses.

En los experimentos clínicos controlados con estas tres drogas, con leve variación en los esquemas, la tasa de curación completa fue mayor del 95%, y de 99% a dos años, con mas de 1000 niños tratados (Nivel de evidencia I, Recomendación grado A). Por la dificultad en evaluar de manera válida y confiable la agudeza visual en niños, no se recomienda el uso del E (Nivel de evidencia IV, Recomendación grado D). Unicamente se justifica agregar E ó S al esquema previo ante sospecha de resistencia a la H, y hasta obtener resultado del análisis de sensibilidad.

Al igual que en los adultos, la misma recomendación con respecto a terapia supervisada acortada ("DOTS") aplica a la edad pediátrica(38)(nivel de evidencia III.2, Recomendación grado B). El manejo de la TB MDR en el niño se recomienda manejo conjunto entre el Pediatra y el experto local en Tuberculosis.

6.4.22.5. COINFECIÓN TB-VIH:

- Se aplicará la normatividad establecida por PCT :
- Pacientes nuevos (2 HRZE / 7 H2 R2)
- Pacientes Antes tratados (Igual que cualquier otro paciente no VIH)

No parece existir diferencia en el enfoque terapéutico del paciente multirresistente con VIH, por lo cual los lineamientos generales de la terapia son similares a los correspondiente en el manejo de la tuberculosis multirresistente.

Aunque la terapia farmacológica de la tuberculosis con esquemas acortados (6 meses), en algunos estudios, ha sugerido ser tan efectiva en pacientes infectados por VIH como en aquellos inmunocompetentes, más recientemente se ha confirmado que la prolongación de la terapia a 12 meses disminuye aún más las tasas de recaídas (Nivel de Evidencia I, Recomendación tipo A). En estos casos los esquemas deben incluir pirazinamida, isoniazida y rifampicina en la primera fase y rifampicina e isoniazida en la segunda. Se ha comprobado una tasa alta de
reacciones cutáneas mayores a la tioacetazona en pacientes infectados por VIH, por lo cual este medicamento debe ser evitado.

6.4.22.6. UTILIZACIÓN DE CORTICOIDES SISTÉMICOS EN TB:

(Nivel de evidencia III.3 y IV, Recomendación grado C).

- Meningitis
- Pericarditis con efusión o constricción
- Efusión pleural extensa
- Hipoadrenalismo

- Laringitis
- Genitourinaria
- Insuficiencia respiratoria aguda
- Hipertrofia masiva de glangios linfáticos con efectos de presión.
- Reacción severa a fármacos anti TB
- Compromiso endobronquial con obstrucción de vía aérea.

6.4.22.7. MANEJO DE RAFA (REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSO).

a.- Recomendaciones antes de iniciar tratamiento:

- Evaluar cada caso cuidadosamente
- Detectar si el paciente pertenece a grupo de riesgo: Desnutrido, Alcohólico, Hepatópata, Nefrópata crónico,VIH y gestante.
- De ser así solicitar exámenes basales necesarios.
- Instruir adecuadamente tanto al personal encargado de la administración de medicamentos, así como al paciente acerca de la posibilidad de RAFA y su inmediata comunicación al médico.
- Vigilancia permanente de presentación de RAFA sobre todo durante prima fase, en que ocurre mayor número de casos.
- Siempre tener presente ajuste de dosis al peso.
- Hospitalizar por tiempo prudencial a pacientes de alto riesgo.

b.- Manejo de RAFA:

- Diagnóstico oportuno
- Evaluar suspensión del fármaco o los fármacos en forma temporal o definitiva.
- Establecer si RAFA se debe a tratamiento administrado o cuadro interecurrente.
- Manejo del caso con otros especialistas
- Tratamiento de RAFA:
- RAFA Leve ó Moderada: Tratamiento sintomático, no amerita suspensión del fármaco.
- RAFA Severo : Suspender tratamiento hasta mejoría clínica y de laboratorio.

HOSPITALIZACIÓN EN RAFA SEVERO:

- Práctica de Reto y/o desensibilización post tratamiento de RAFA con dosis gradual fármaco por fármaco. Antes del reto esperar 4 semanas para que sistema inmune regresa a estado basal si el estado del paciente y el nivel de severidad de la enfermedad lo permiten.
- En Dermatitis exfoliativa, Insuficiencia renal aguda, Neuritis óptica, Hemolisis y Púrpura, no intentar Reto.
- En RAFA Severo, Reto se realiza administrando desde 3 días antes corticoides y bloqueadores H1 y H2 que se pueden dar por un tiempo que dependerá de la evaluación del paciente.

6.4.22.8. INDICACIONES PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO O PROCEDIMIENTOS INVASIVOS:

6.4.22.9. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- En caso de TB pulmonar crónica resistente al tratamiento y que se encuentre localizada después de 2-3 meses de haber indicado un buen esquema de Retratamiento.

6.4.22.10. PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

- Neumotoráx : Toracotomía para drenaje cerrado.
- Efusión Pleural : Toracocentesis y Biopsia pleural
- En seguimiento por sospecha de TB: Broncofibroscopía.
- En sospecha de TB endobronquial: Broncofibroscopía.

6.4.22.11. QUIMIOPREVENCIÓN

La quimioprevención ha demostrado ser eficaz en pacientes infectados por VIH y con prueba de tuberculina positiva (PPD > 5 mm) para prevenir el desarrollo de tuberculosis clínica (Nivel de Evidencia I, Recomendación grado A). Por el contrario, en infectados por VIH con tuberculina negativa o con anergia comprobada no ha sido posible confirmar que la quimioprevención sea útil por lo cual al presente no se recomienda en este grupo de pacientes (Nivel de Evidencia II, Recomendación grado D).

Esquemas de 6 meses de isoniazida parecen tan efectivos como esquemas con isoniazida y rifampicina o de estas dos más pirazinamida. Al hacer un análisis de riesgo de toxicidad y costo-beneficio, resulta recomendable el esquema con sólo isoniazida (Nivel de evidencia 1, Recomendación grado A). Los esquemas con dos o más drogas deben reservarse cuando exista sospecha de infección por micobacterias multirresistentes.

6.4.22.12. VACUNACIÓN

La vacunación con BCG ha sido asociada con efectos secundarios en pacientes con SIDA o infectados VIH sintomáticos. Por tanto, no se aconseja la vacunación en este grupo de pacientes (Nivel de Evidencia III, Recomendación grado D). Tampoco parece recomendable en adultos infectados por VIH y asintomáticos. Por el contrario, la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación con BCG a niños potencialmente infectados por VIH o demostradamente infectados pero asintomáticos. Debe enfatizarse que esta recomendación no está basada en estudios que comprueben su utilidad en este grupo de pacientes (Nivel de Evidencia IV, Recomendación grado C).

6.5. COMPLICACIONES: MANEJO DEL PACIENTE CON TUBERCULOSIS EN RIESGO DE MORIR

1. FACTORES DE RIESGO:

A. RELACIONADOS AL PACIENTE

- Deficiencia inmunológica.
- Deterioro orgánico y fisiológico.
- Desnutrición severa
- Comorbilidad o complicaciones asociadas.
- VIH/SIDA, DIABETES MELLITUS DESCOMPENSADA, INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y RENAL, INFECCIONES SOBREAGREGADAS, ETC.

B. RELACIONADOS AL ESTABLECIMIENTO DE SALUD

- Demora diagnostica y terapéutica.
- Inadecuada calificación de gravedad inicial y riesgo de morir por tuberculosis.
- Inadecuada aplicación de estrategia DOTS.

C. RELACIONADOS AL MICROORGANISMO

- Nivel de sensibilidad a los antimicrobianos.
- Virulencia.

6.3. CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES GRAVES

- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Hemoptisis severa.
- Infección respiratoria sobreagregada.
- Reacciones adversas severas a fármacos (Steven-Johnson, Hepatitis medicamentosa).
- Formas severas de tuberculosis (MEC TBC, TBC multisistémica)
- Desnutrición severa

La situación se agrava si sumamos el hecho de las altas tasas de resistencia a los antimicrobianos, que se vienen presentando en el mundo entero, la aparición de cepas resistentes y multirresistentes, la escasez de antibióticos eficaces y la relación tuberculosis-VIH-SIDA.
La resistencia del bacilo a múltiples fármacos (Tuberculosis multidrogorresistencia) es el más importante elemento de la pandemia de resistencia a los antibióticos, debido a que los pacientes con tuberculosis que fallan en su tratamiento tienen un alto riesgo de morir debido a la carencia de nuevos y más antimicrobianos efectivos contra el bacilo.

La principal causa de muerte a veces no es atribuida a la misma enfermedad, sino a condiciones asociadas.
Es importante que el personal de salud tenga conocimiento sobre la enfermedad tuberculosa: fisiopatología, mecanismos de contagio, signos y síntomas de alarma que permitan derivar en forma oportuna al paciente para su atención hospitalaria.

Según el caso, los pacientes graves serán hospitalizados en el servicio o especialidad que sea necesario. En caso de pacientes TBC pulmonar se hospitalizaran en ambientes que aseguren las medidas de control de infecciones.

La hospitalización sólo debe ser indicada cuando es estrictamente necesaria, evitando las estancias prolongadas e innecesarias.

6.4. INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La insuficiencia respiratoria se produce cuando hay una alteración significativa del intercambio gaseoso debido a una serie de factores como atelectasia, efusión pleural masiva o hidroneumotórax a tensión, infección respiratoria por gérmenes no específicos sobre agregada , hemoptisis fibrosis pulmonar entre otros.

La atención esta orientada a la terapéutica de sostén para estabilizar los síntomas clínicos y mejorar el intercambio gaseoso, y a la terapéutica especifica que sirva para revertir la anomalía fisiopatológica subyacente (flujograma N° 1)

6.5. HEMOPTISIS

La hemoptisis se define como la expulsión de sangre con la tos procedente de la vía respiratoria subglótica.
Por razones de aplicación clínica, se ha elegido la siguiente clasificación de severidades de Hemoptisis:

Leves: 50cc/24 horas.	Moderadas: 50-600cc/24 horas.
Severas: >600cc/24 horas.	Exanguinantes: 1000cc/24 horas.

Hemoptisis masiva (al menos uno de los siguientes):
*200 ml. o más de una sola vez.
*Síntomas o signos de hipovolemia.
*Obstrucción de la vía aérea independientemente de la cantidad expulsada.

En muestro medio las causas más frecuentes son la tuberculosis (TBC) y las bronquiectasias.
La hemoptisis severa se reconoce por:

- Insuficiencia circulatoria o respiratoria: se manifiesta por hipotensión sistémica, taquicardia o taquipnea, dificultad respiratoria, cianosis o estertores difusos. Los pacientes que presentan hemoptisis fallecen más por problemas respiratorios como asfixia con su propia sangre, que circulatorios, debido a que la presencia de grandes cantidades de sangre en el árbol traqueo bronquial posibilita la inundación de áreas del aparato respiratorio indemnes que dificultan el intercambio gaseoso.
- Velocidad del sangrado ***> 25 cc / hora*** es un signo de alarma.
- En la radiografía de tórax se evidencian opacidades homogéneas difusas que sugieren sangrado capilar en grandes cantidades.
- La presencia de sangre en el árbol respiratorio puede impedir interpretar adecuadamente la radiografía de tórax, por lo que no hay que tomar decisiones apresuradas. Generalmente, cuando se trata de sangre aspirada, cinco a siete días después las imágenes desaparecen.
- Una hemoptisis severa puede afectar drásticamente el intercambio gaseoso, produciendo acidosis respiratoria o metabólica, o ambas y esto conduce a la insuficiencia respiratoria o muerte. De ser posible, solicitar análisis de gases arteriales.
- El hematocrito debe valorarse con mucho cuidado porque inicialmente puede ser normal, por eso hay que solicitar el control correspondiente en el transcurso de la evaluación a fin de determinar la gravedad de la hemorragia y la necesidad de transfusión.

El tratamiento recomendado (Flujograma N° 2) está dirigido a:

- Medidas de soporte que incluyen oxigenoterapia y mantenimiento de la estabilidad hemodinámica. Si es necesario, transfundir sangre u otros expansores de volumen.
  Es importante mantener la permeabilidad de la vía aérea. Colocar a los pacientes en una posición adecuada para evitar la aspiración de sangre hacia el pulmón contralateral. En casos extremos, cuando el paciente se esté ahogando, puede ser necesaria la intubación endotraqueal y la aspiración intensa para mantener una vía respiratoria adecuada y permitir el acceso al soporte ventilatorio.
- En la hemoptisis masiva la pérdida puede ser incontrolable y condicionar la muerte. Las medidas para detener el sangrado son controversiales. En algunos casos, si la condición del paciente lo permite, se puede hacer broncoscopía para identificar el lugar del sangrado e indicar la resección quirúrgica. Se recomienda hacerlo todo en un mismo tiempo en sala de operaciones.

6.6. CONFIRMACIÓN DE LA HEMOPTISIS

Ante todo debemos confirmar que la sangre procede del territorio respiratorio subglótico y no del área O.R.L. ni del tubo digestivo. Para ello nos basaremos en la anamnesis y exploración

del área O.R.L.

Tabla de diagnóstico diferencial entre hemoptisis y hematemesis

Hemoptisis	Hematemesis
Expulsada con la tos	Expulsada con vómito
Color rojo, rosado y espumoso	Rojo oscuro, negruzco, posos de café
Acompañada de saliva	Restos alimenticios
Clínica respiratoria acompañante	Clínica digestiva
Esputo con sangre días previos	No
pH alcalino	pH ácido
No melenas	Con frecuencia melenas
No suele causar anemia	Habitualmente anemia
Disnea	No disnea
Confirmación: broncofibroscopia	Endoscopia

Es importante tener en cuenta que:

- Una hematemesis abundante puede tener coloración clara y provocar tos.
- Se pueden sufrir aspiraciones de contenido hemorrágico gástrico y que luego es expulsado con la tos.
- La sangre procedente de la vía respiratoria puede ser deglutida y luego ser expulsada con el vómito.

6.7. INFECCIÓN RESPIRATORIA BAJA POR GÉRMENES ESPECÍFICOS.

La tuberculosis produce las condiciones necesarias para la sobreinfección por otros germenes. Para su atención se recomienda remitirse a los Flujogramas N° 3 y 4.

6.8. Reacciones adversas severas a fármacos antituberculosos (RAFA)

La presencia de RAFA severa es indicación inmediata de hospitalización debido a la necesidad de profundizar el estudio de las reacciones adversas, realizar RETO para identificar el fármaco causal y efectuar, en algunos casos, la desensibilización con la intención de reinstalar la terapia.

6.9. FORMAS SEVERAS DE TUBERCULOSIS

Las formas severas de tuberculosis son: meningoencefálica, miliar, multisistémica y poliserositis.

La atención se dirige a iniciar precozmente el tratamiento antituberculoso y dar terapia de sostén para controlar las complicaciones subyacentes.

6.10. DESNUTRICIÓN SEVERA

La desnutrición es la enfermedad provocada por el insuficiente aporte de combustibles (hidratos de carbono - grasas) y proteínas. Según la UNICEF, la desnutrición es la principal causa de muerte de lactantes y niños pequeños en países en desarrollo. La prevención es una prioridad de la Organización Mundial de la Salud.
En los casos de tuberculosis avanzada o enfermedades asociadas pueden presentarse formas severas de desnutrición.
Es por ello que deberá realizarse una exhaustiva evaluación clínica y nutricional a cargo del médico-cirujano tratante, con el apoyo de un nutricionista, quienes conjuntamente elaborarán un plan de recuperación nutricional.

Complicaciones

Si la desnutrición no se trata, puede ocasionar discapacidad mental y física, enfermedades y posiblemente la muerte.

6.11. PATOLOGÍA COMÓRBIDA

La tuberculosis puede estar asociada a otras patologías comunes, tales como la infección VIH-SIDA, diabetes mellitus, insuficiencia hepática, insuficiencia renal u otros estados de inmunosupresión o inmunodeficiencia.

En los pacientes con la asociación VIH-SIDA existe alta letalidad debido a enfermedades o complicaciones asociadas con el VIH o por el diagnóstico de descarte de TBC con una demora no mayor de siete días, incluyendo un adecuado diagnóstico diferencial, e iniciar el tratamiento antituberculoso sin esperar el resultado de cultivo.

La diabetes mellitus complicada y/o no controlada asociada a tuberculosis incrementa la letalidad, siendo necesario un tratamiento oportuno.

En los casos de insuficiencia hepática y renal hay que tener cuidado con la utilización de los fármacos y adecuar las dosis a la insuficiencia, por el alto riesgo de reacciones adversas que pueden poner en peligro la vida del paciente. Por lo que debe monitorizarse la función renal y hepática en forma permanente.

6.12. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA:

- Candidatos Quirúrgicos : Cirugía de Tórax
- Insuficiencia respiratoria Aguda Severa : UCI
- RAFA SEVERO con compromiso sistemico.
- Duda diagnóstica problemas terapeúticos.

6.13. FLUXOGRAMAS:

FLUXOGRAMA N° 1

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

CASO TBC

- Disnea de inicio súbito y persistente
- FR ≥ 30x min, aleteo nasal, diaforesis, tirajes, cianosis
- Sospecha de neumotórax: dolor de tórax que a la inspiración, ausencia de ruidos respiratorios y timpanismo.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

CENTRO DE SALUD

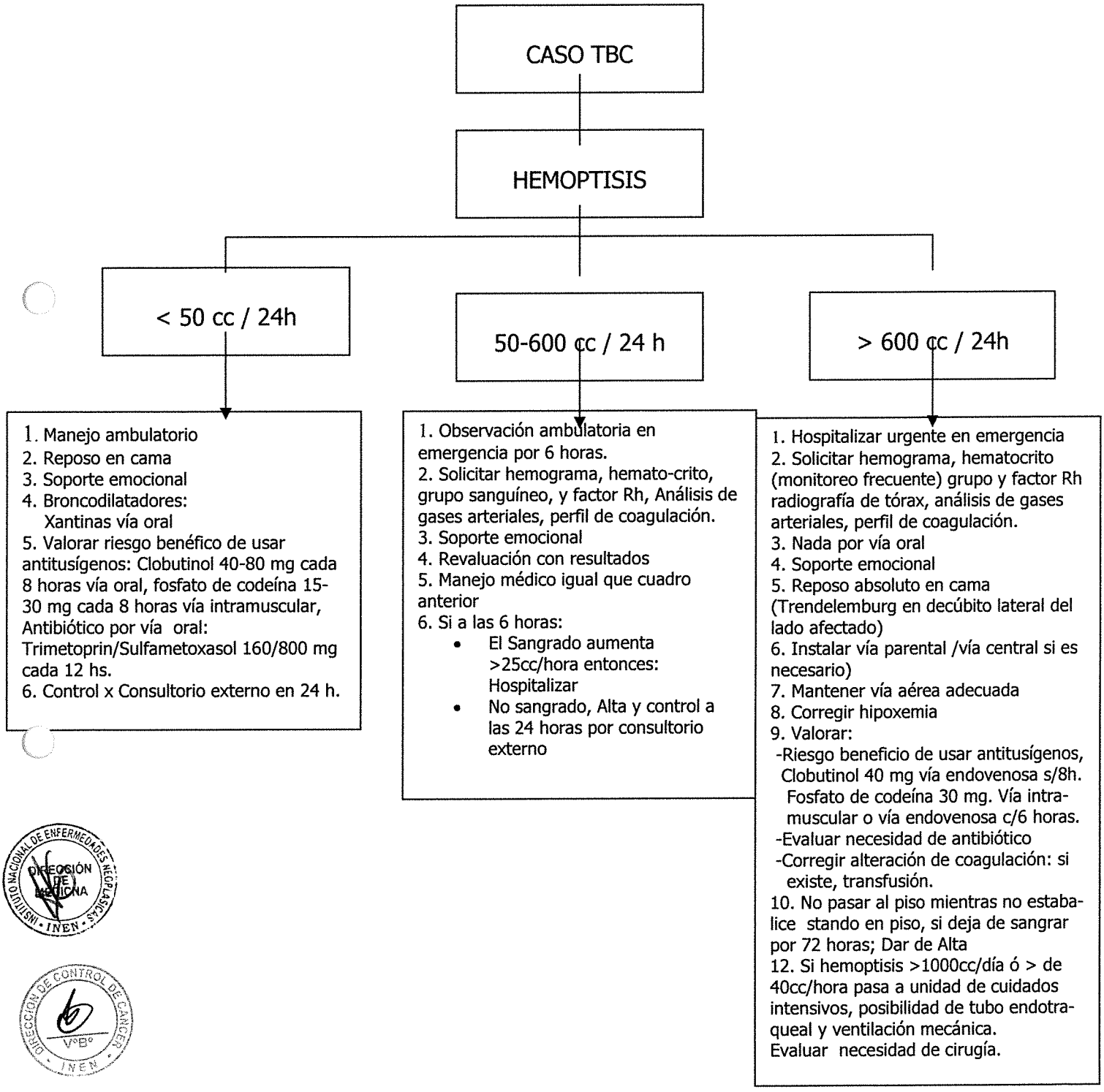
1. Derivación inmediata al hospital
2. Oxigeno suplementario por cánula binasal 2 - 6 lts x (iniciar oxigeno a flujo bajo y aumentar según evolución)
3. Instalar via parenteral
4. Nebulización: B_2 Agonista
5. Dexametasona 4 mg. ó Hidrocortisona 250 mg. vía indovenosa de inicio.
6. Antibiótico parenteral.
7. Fisioterapia respiratoria.

HOSPITAL

1. Oxígeno x máscara venturi FIO_2 25 A 50%, (Alternativa cánula binasal). En neumotórax oxigeno con máscara de reservorio.
2. Vía parenteral
3. Solicitar: Análisis de gases arteriales, hemograma, hematocrito, gram y cultivo esputo. Radiografía de tórax postero-anterior y lateral.
4. Según evolución y resultados plan a seguir:
   - Corregir disturbios ácido-básico.
   - Mantener gasto cardiaco y correcto oxigenación a tejidos
   - Tratar patología subyacente (Atelectasia, efusión pleural, neumo o hidroneumotórax, infección sobreagregada, hemoptisis).
5. Según el caso:
   - Nebulización beta 2 agonista
   - Valorar uso de aminofilina para mejorar trabajo diafragmático
   - Dexametasona 4 mg ó Hidrocortisona 250 mg vía endovenosa cada 8 horas
   - Antibiótico parenteral
   - Manejo de hemoptisis
   - Drenaje toráxico
   - Fisioterapia respiratoria
   - Si empeora valorar ventilación mecánica.

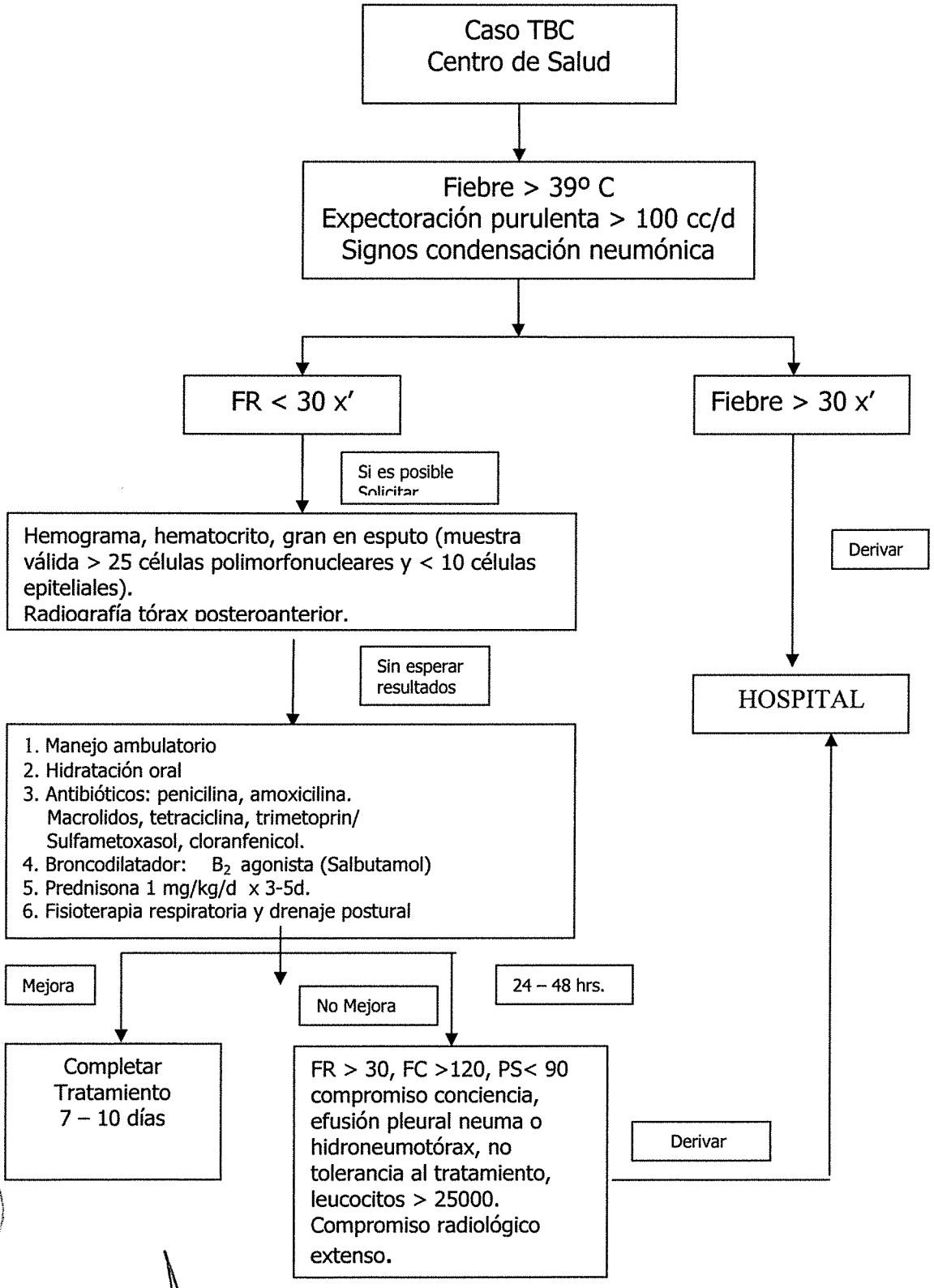
FLUXOGRAMA Nº 2

TRATAMIENTO DE LA HEMOPTISIS



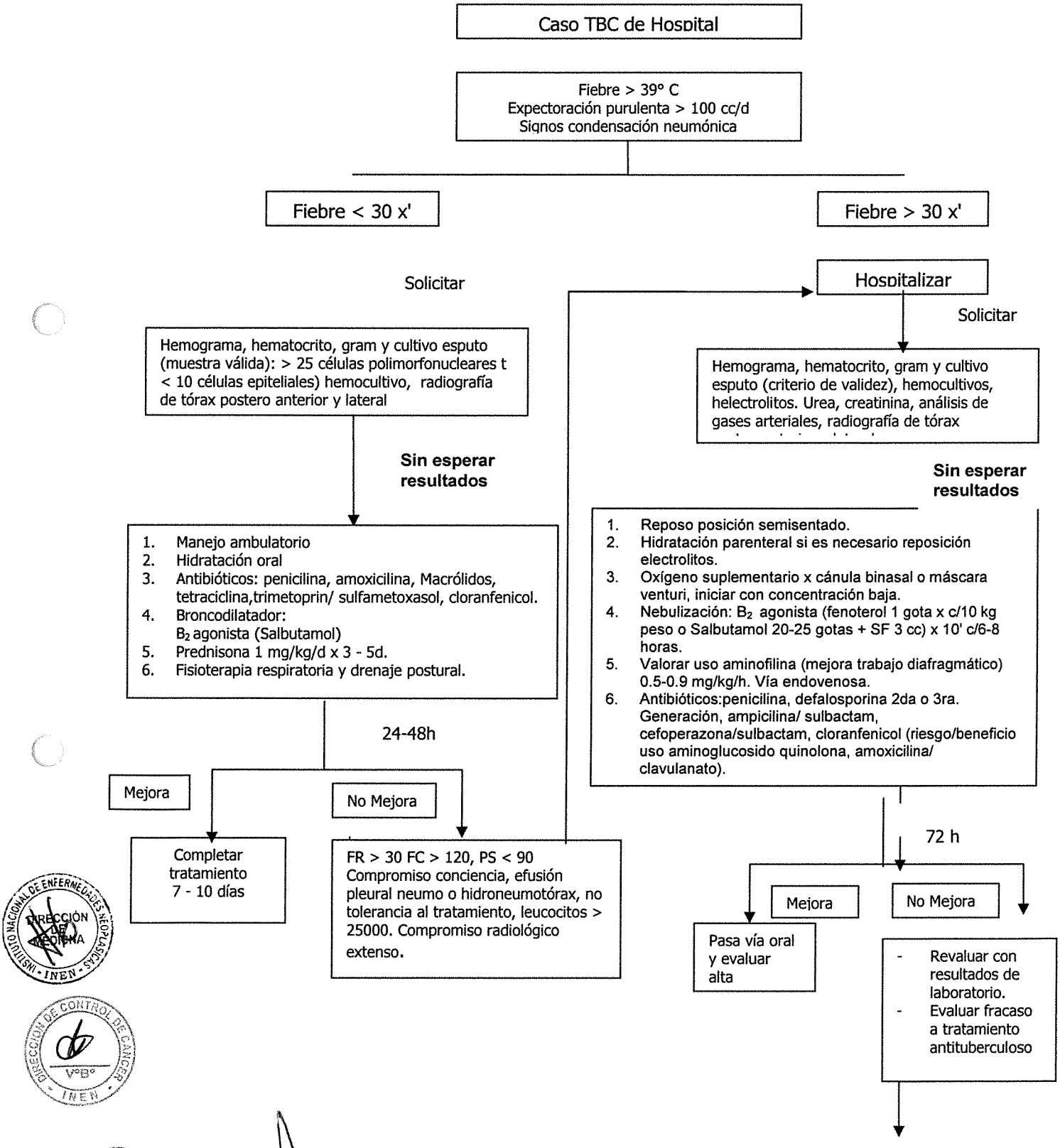
FLUXOGRAMA Nº 3

TRATAMIENTO DE INFECCION RESPIRATORIA BAJA EN CENTROS DE SALUD



FLUXOGRAMA N°4

TRATAMIENTO DE INFECCION RESPIRATORIA BAJA EN HOSPITALES



VII. ANEXOS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Raviglione M, Snider DE, Kochi A. 1995. Global epidemiology of Tuberculosis: Morbidity and Mortality of a worldwide epidemic J.A.M.A. 273: 220-226.
2. Koch R. Die Actiologie der Tuberculose. Traduccion. Bol Union Int Tuberc 1981; 56:95.
3. Wayne LG. Microbiology of the tubercle bacilli. Am. Rev Respir Dis 1982 ; 125 (Suppl.) : 31-41.
4. Loudon RG, Spohn SK. Cough frecuency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. Am. Rev Respir Dis 1969 ; 99 : 109-111.
5. Welles WF. Airborne contagion and air higiene. Cambridge: Harvard University Press. 1995: 42-5.
6. Loundon RG, Roberts RM. Droplet expulsion from the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 1967 ; 95 :435-442.
7. Riley RL, Mills CC,O, Grady F et cols. Infectiouness of air from a tuberculoses ward. Am Rev Respir Dis 1962; 84: 511-525.
8. Houk VN, Baker JH, Sorensen K. The epidemiology of tuberculosis infection in a closed enviromment. Arch Environ Health 1968; 16 : 26-35.
9. Myrvik QN, Make ES, Wrigth MJ. Desruption of fagosomal membranes of normal macrophages by h37Rv strain of M. Tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984: 129: 322328
10. Lowrie DB, Aber VR, Jackett PS Phagosome-Lysosome fusión and cyclic adenosine 35 monophosphate in macrophages infected with M. Microti, M. Bovis BCG, o M lepraemarien. J. Gen Microbiol 1979; 110: 431-441.
11. Cohen S, Pick E, Oppenheim J. Eds, Biology of the Limphokines. New York. Academic Press, 1979: 1-626.
12. Flesch IE, Kaufmann SH. Activation of tuberculostatic macrophage activities by Interferon -gamma, Interleukin 4 and Tumor Necrosis Factor. Infect Immun 1990: 58:2675-2677.
13. Rook GAW. The role of activated macrophages in protection and immunopathology in tuberculosis. Res Microbiol 1990; 142
14. Dannenberg AM. Pathogenesis of tuberculosis. In: Fishman AP, ed Pulmonary Diseases, New York: McGraw-Hill Co. 1980 :1264-81.
15. Mackaness GB. The immulology of antituberculous immunity Am Rev Respir Dis 1968; 97:337-344.
16. Youmans GP. Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis (Editorial). Am. Rev Respir Dis 1975; 11: 109-118.
17. Canetti G. The tubercle bacillus in the pulmonary lesion of man. New York Springer, 1955.
18. Sifford M, Bates JH. Host determinants of susceptibility to M. Tuberculosis. Semin Respir Infect 1991; 6:44-50.
19. Dannenberg AM, Sugimoto M. Liquefaction of caseous foci in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1976 ; 113 : 257-259.
20. Yamamura Y.The pathogenesis of tuberculous cavities. Advances Tuberculosis Research. 1958; 9:13-37.
21. Stead WW, Bates JH. Evidence of a .silent. bacillemia in primary tuberculosis. Am. Rev Respir Dis 1971 ; 74 :559-61.
22. Rosman MD, Mayock RL. Pulmonary tuberculosis. In Schlossberg D (ed) Tuberculosis. New York, Springer-Verlag, 1988, pp 61-70.

23. Bloom BR, Murray CJR. Tuberculosis. A reemergent killer. Science 1992; 257: 10551064.
24. Schluger, Rom WN. 1998. The host inmune response to tuberculosis. Am J. Respir Crit Care Med 157: 679-691.
25. Stead WW, Pathogenesis of the first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man. Am Rev Respir Dis 1967 ; 95 :729-745.
26. Shoemaker SA, Fisher JH, Jones WD, Scoggin CH. Restriction fragment analysis of chromosomal DNA defines different strains of M. tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986 ; 134 : 210-213. Raleigh JW, Wichelhausen RH, Rado TA, Bates JH Evidence for infection by two distinct strains of M. tuberculosis in pulmonary tuberculosis Am Rev Respir Dis 1975 ; 112 :497-503.
27. Myers JA. The natural history of tuberculosis in the human body JAMA 1965; 194:184-190 29. Comstock GW. Tuberculosis. A. Bridge to chronic disease epidemiology. Am J. Epidemiol 1986; 124:1-16.
28. Ferebee SH. An epidemiologycal model of tuberculosis in the United States. NTA Bull 1967; 53:4-7. Supplement on future research in tuberculosis. Am. Rev. Respir Dis: (134) 401423.
29. Chapman JS, Dyerly M. Social and others factors in intrafamilial trasmission of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1964:(90) 48-60.
30. Gryzbowski S, Styblo K, Dorken E. Tuberculosis in Eskimos Tubercle 1976 ; 57 : S1-S58.
31. Comstock GW. Frost revisited: The modern epidemiology of tuberculosis. Am. J Epidemiol 1975 ;101 :363-382
32. Horowitz O, Wilbek E, Erickson P. A longitudinal studies on the risk of tuberculosis in the general population of a low prevalence area. Bull. WHO 1969 ; 41 :95-113.
33. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis A general review. Adv Tuberc Res 1969; 17:28-106
34. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The Prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am. J Epidemol 1974; 99:131-138.
35. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, Weight, tuberculosis infection and tuberculosis disease, Arch Environ Health 1971; 22:106-112
39. Reichman KB, Felton CH, Edsall JR. Drug dependence, a posible new risk factor for tuberculosis disease. Arch Intern Med 1979; 39:337-339.
40. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. Cancer 1974 ; 33 :850-858.
41. DiBenedetto A, Diamond P, Essig HC. Tuberculosis following subtotal gastrectomy. Surg. Gynecol. Obstet. 1974 ; 134 :586-588.
42. Chaisson R, Schecter G, Thever C, Rutherford G et cols. Tuberculosis in pacients with AIDS. A population based study. Am Rev Respir Dis 1987 ; 136 :570-574.
43. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. Lancet 1979 ; 1 :1176-1178.
44. Comstomk GW, Cauthen GM, in : A Comprehensive International Approach, Reichiman LB, Hershfiels ES. (ed) Dekker, 1993.
45. Styblo K. Epidemiology of tuberculosis. The Hague. VEB. Gustav Fischer Verlag Jina, 1984, pp. 82-100.
46. \World Health Organization : Tuberculosis Control. Technical Report Series 671, 1982.
47. TB . WHO report on the Tuberculosis Epidemic. 1996
48. Tuberculosis en las Americas. OPS. OMS. Washington, D. C. Septiembre 1996.
49. Prevención y Control de la Tuberculosis. Guía de Atención Integral. Ministerio de Salud de Colombia. Marzo de 1998.

50. Ministerio de Salud de Colombia. Programa de Patologías Infecciosas. Informe sin publicar Mayo de 1998.
51. Armadottir T, Rieder HL, Trebucq A, Waaler HT. Directivas para realizar encuestas tuberculínicas en países de alta prevalencia. Union Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades respiratorias.
52. Rieder HL. Methodological issues in the estimation of the tuberculosis problem from tuberculin surveys. Tubercle and Lung Disease 1995; 76: 114-121.

DIAGNÓSTICO

1. Snider DE, Jr. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1982 ;125(Supl) :108 18.
2. American Thoracic Society. Diagnostic standards and clasification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990;142:725-735.
3. Reichman LB. Tuberculin skin testing : the state of the art. Chest 1979 ;76 :764s70s.
4. Huebner RE, Scheen MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993 ;17 :968-75.
5. CDC. Guidelines for preventing the transmision of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Facilities. MMWR 1994 ;43 :1-132.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1994 ;93 :131-4.
7. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Update on tuberculosis skin testing for children. Pediatrics 1996 ;97 :282-4.
8. British Thoracic Society. Joint Tuberculosis Committee. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom : code of practice 1994. Thorax 1994 ;49 :1193 1200.
9. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VI. Identification of tuberculous infected. Am Rev Respir Dis 1973 ;108 :1334-9.
10. Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VI, Cross FW, Palmer CE : An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B, and histoplasmin in the United States. Am Rev Respir Dis 1969 ;99 :1-132.
11. Marmorstein BL, Scheinborn DJ. The role of nontuberculous mycobacterial skin tests antigens in the diagnosis of mycobacterial infection. Chest 1975 ;67 :320-4.
12. Kent DC, Schwartz R. Active pulmonary tuberculosis with negative tuberculin skin reactions. Am Rev Respir Dis 1967 ;95 :411-8.
13. Pesanti EL. The negative tuberculin test. Tuberculin, HIV, and anergy panels. Am J Respir Crit Care Med 1994 ;149 :1699-709.
14. Snider DE. Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. JAMA 1985;253 :3438-9.
15. Thompson NJ, Glasroth JL, Snider DE, Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. Am Rev Respir Dis 1979 ;119 :587-97.
16. Richards NM, Nelson KE, Batt MD, Hackbarth D, Heidenreich JG. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1979 ;120 :59-65.
17. American Thoracic Society. Control of tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Dis 1992 ;146 :1623-33.
18. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med; 1491:359-1374, 1994.
19. Caminero JA, Casal M, Ausina V, Pina JM, Sauret J. Diagnóstico de la tuberculosis Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 1996; 32: 85-99

BACILOSCOPIA

1. Schlñuger NW, Rom NW. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1994 ;149 :264-7.
2. Levy H, Felman C, Sacho H, van der Meulen H, Kallenbach J, Koornhof H. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Chest 1989 ;95 :1193-97.
3. Lipsky BA, Gates J, Tenover FC, et al. Factors affecting the clinical value of microscopy for acid-fast bacilli. Rev Infect Dis 1984 ;6 :214-22.
4. Narain R, Rao MS, Chandrasekar P, et al. Microscopy positive and microscopy negative cases of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1971 ;103 :761-73.
5. Grzybowski S, Allen EA, Black WA, et al. Inner-city survey for tuberculosis : evaluation of diagnostic methods. Am Rev Respir Dis 1987 ;136 :1188-92
6. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, et al. High predictive value of the acid-fast smears for Mycobacterium tuberculosis despite the high prevalence of Mycobacterium avium complex in respiratory specimens. Clin Infect Dis 1994 ;19 :334-6.
7. Washington JA. Microbiologic diagnosis of lower respiratory tract infection. In : Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory medicine. 2nd edition. Philadelphia : WB Saunders, 1994 ;585-609.

CULTIVO

1. Schlñuger NW, Rom NW. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1994 ;149 :264-7.
2. Levy H, Felman C, Sacho H, van der Meulen H, Kallenbach J, Koornhof H. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Chest 1989 ;95 :1193-97.

BRONCOSCOPIA

1. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. Am J Respir Cit Care Med 1995 ;152 :1570-4.
2. Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in tuberculosis and fungal infections. Chest 1991 ;99 :92-7.
3. De Gracia J, Curull V, Vidal R, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. Chest 1988 ;93 :329-32.
4. Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection. Chest 1992 ;102 :143-6.
5. Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1992 ;102 :1040-44.

IDENTIFICACIÓN Y TIPIFICACIÓN

1. American Thoracic Society. Rapid diagnostic tests for tuberculosis. What is the appropiate use ? Am J Respir Crit Care Med 1997 ;155 :1804-14.
2. D.Amato RF, Wallman AA, Hochstein LH, et al. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by using Roche AMPLICOR Mycobacterium tuberculosis PCR test. J Clin Microbiol 1995 ;33 :1832-4.

3. Haas DW. Current and future applications of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis. Mayo Clin Proc 1996 ;71 :311-3.
4. Cohen RA, Muzaffar S, Schwartz D, Bashir S, Luke S, McGartland L, Kaul K. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. Am J Respir Crit Care Med 1998 ;157 :156-61.
5. Schluger NW, Kinney D, Harkin TJ, Rom WN. Clinical utility of the polimerse chain reaction in the diagnosis of infections due to Mycobacterium tuberculosis. Chest 1994 ;105 :1116-21.
6. Kox LFF, Rhienthong D, Miranda N, et al. A more reliable PCR for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples. J Clin Microbiol 1994 :32 :672-8.
7. Eisenach KD, Sifford MD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a polymerse chain reaction. Am Rev Respi Dis 1991 ;144 :1160-3.
8. Clarridge JE, Shawar RM, Shinnick TM, Plikaytis BB. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory. J Clin microbiol 1993 ;31 :2049-56.

SERODIAGNÓSTICO

1. Chiang I-H, Suo J, Bai KJ, LinTP, Luh K-T, Yu C-J, Yang P-C. Serodiagnosis of tuberculosis : a study comparing three specific mycobacterial antigens. Am J Respir Crit Care Med 1997 ;156 :906-11.
2. Daniel TM, de Murillo GL, Sawyer JA, et al. Field evaluation of enzyme-linked immunosorbent asssay for serodiagnosis of tuberculosis. Am Rev Respi Dis 1986 ;134 :662-5.
3. Cocido C. Properties of mycobacterial antigen complex A60 and its application to the diagnosis and prognosis of tuberculosis. Chest 1991 ;100 :1687-93.

VIH Y TUBERCULOSIS

1. Pape JW, Liautaud B, Thomas F, et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. N Engl J Med 1983 ;309 :945-50.
2. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, et al. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South Florida. Ann Intern Med 1984 ;101 :641-5.
3. Moroni M, Antinori S, Esposito R. Tuberculosis, atypical mycobacterioses and human immunodeficiency virus : an overview. Eur Respir Mon 1997;4 :215-46.
4. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989 ;320 :545-50.
5. Gatner E, Burkhardt. Correlation of the results of X-Ray and sputum culture in Tuberculosis prevalence surveys. Tubercle 1980;61:27-31.
6. Correa A. Tuberculosis. Unique aspects of tuberculosis in the pediatric population. Clin in Chest Med 1997;18:89-98.
7. Horsburgh R, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of Tuberculosis. Clin Infect Dis 2000;31:633-639.
8. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabas P, et al. High risk of active tuberculosis in HIVinfected drug users with cutaneous anergy. JAMA 1992;268 :504-9.
9. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. AIDS 1993 ;7 :1345-9.
10. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among

anergic patients infected with HIV. Ann Intern Med 1993;119 :194-98.

11. Antonucci G, Girardi E, Raviglione MC, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. JAMA 1995; 274 :143-8.
12. Wallis RS, Vjecha RM, Amir-Tahmasseb M, et al. Influence of tuberculosis on human immunodefiency virus (HIV-1) : enhanced cytokine expression and elevated B2microglobulin in HIV-1 associated tuberculosis. J Infect Dis 1993 ; 167 :43-8.
13. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. JAMA 1995; 273 :220-6.
14. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. J Infect Dis 1990; 162 :8-12.
15. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991 ;324 :1644-50.
16. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immonodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1989;149 :2201-05.
17. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1990; 89 :451-6.
18. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, et al. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIVand tuberculosis. Chest 1994; 106 :684-6.
19. Klein NC, Duncanson FP, Lenox TH, et al. Use of mycobacterial smears in the diagnosis of tuberculosis in AIDS/ARC patients. Chest 1989; 95 :1190-2.
20. Finch D, Beaty CD. The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis. Comparison between HIV-infected and Non-HIV-infected patients. Chest 1997; 111 :1174-9.
21. Wolinsky E. Conventional methods for tuberculosis. Clin Infect Dis 1994; 19 :396 401.
22. Tenover FC, Crawford JF, Huebner RE, et al. The resurgence of tuberculois : is your laboratory ready ? J Clin Microbiol 1993 ;31 :767-70.
23. Salzman SH, Schindel ML, Aranda CP, et al. The role of bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients at risk for HIV infection. Chest 1992; 102 :143-6.
24. Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PF. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Chest 1992 ;102 :1040-44.
25. Chiang I-H, Suo J, Bai KJ, LinTP, Luh K-T, Yu C-J, Yang P-C. Serodiagnosis of tuberculosis: a study comparing three specific mycobacterial antigens. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156 :906-11.
26. Daniel TM, de Murillo GL, Sawyer JA, et al. Field evaluation of enzyme-linked immunosorbent asssay for serodiagnosis of tuberculosis. Am Rev Respi Dis 1986 ;134 :662-5.
27. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistence mutations in Mycobacterium tuberculosis. Lancet 1993;341:647-50.
28. American Thoracic Society. Rapid diagnostic tests for tuberculosis. What is the appropiate use ? Am J Respir Crit Care Med 1997 ;155 :1804-14.
29. D.Amato RF, Wallman AA, Hochstein LH, et al. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by using Roche AMPLICOR Mycobacterium tuberculosis PCR test. J Clin Microbiol 1995 ;33 :1832-4.
30. Haas DW. Current and future applications of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis. Mayo Clin Proc 1996 ;71 :311-3.
31. Cohen RA, Muzaffar S, Schwartz D, Bashir S, Luke S, McGartland L, Kaul K. Diagnosis of pulmonary tuberculosis using PCR assays on sputum collected within 24 hours of hospital admission. Am J Respir Crit Care Med 1998 ;157 :156-61.

32. Schluger NW, Kinney D, Harkin TJ, Rom WN. Clinical utility of the polimerse chain reaction in the diagnosis of infections due to Mycobacterium tuberculosis. Chest 1994 ;105 :1116-21.
33. Kox LFF, Rhienthong D, Miranda N, et al. A more reliable PCR for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples. J Clin Microbiol 1994 :32 :672-8.
34. Eisenach KD, Sifford MD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a polymerse chain reaction. Am Rev Respi Dis 1991 ;144 :1160-3.
35. Clarridge JE, Shawar RM, Shinnick TM, Plikaytis BB. Large-scale use of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in a routine mycobacteriology laboratory. J Clin microbiol 1993;33:2049-56.
36. Shah S, MillerA, Mastellone A, Kim K, Colaninno P, Hochstein L, D.Amato R. Rapid diagnosis of tuberculosis in various biopsy and body fluid specimens by the AMPLICOR Mycobacyterium tuberculosis polymerase chain reaction test. Chest 1998 ;113 :1190-4.
37. Chin DP, Yajko DM, Hadley WK, et al. Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1872-7.
38. Piersimoni C, Callegaro A, Nista D, Bornigia S, Conti F, Santini G, De Sio G. Comparative evaluation of two commercial amplification assays for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. J Clin Microbiol 1997;35:193-6.
39. Barnes PF. Rapid diagnostic test for tuberculosis. Progress but no gols standard. Am J Respir Crit Care Med 1997 ;155 :1497-8.
40. Okwera A,Whalen C, Byekwaso F, et al. Randomized trial of thioacetazone and rifampin containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. Lancet 1994 ;344 :1323-28.
41. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, et al. Two-year follow-up of persons with HIV1 and HIV-2 associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemoterapy in West Africa. AIDS 1995 ;9 :1185-1191.
42. Perriens JH, ST Loius ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire : a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. N Engl J Med 1995 ;332 :779-84.
43. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. Lancet 1991 ;377 :627-30.
44. CDC. The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States.Recommendations of the advisory committee for elimination of tuberculosis. MMWR 1990 ;39 :9-12.
45. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugangan adults infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997 ;337 :801-8.
46. Wilkinson D. Preventing TB in HIV infected people. In : Garner P, Gelband H, Mihrau P, Salinas R, Wolmink J, Wilkinson D (eds). Infectious diseases module of the Cochrane Database of systematic reviews (update 02, Dec 1997). Cochrane Library 1998.
47. Gordin Fred M, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are the high risk for tuberculosis. N Engl J Med 1997 ;337 :315-20.
48. Daley CL, Hahn JA, Moss AR, Hopewell PC, Scheter GF. Incidence of tuberculosis in injection drug users in San Francisco: impact of anergy. Am J Respir Crit Care Med 1998 ;157 :19-22.

49. Weltman AC, Rose DN, The safety of Bacille Calmette-Guérin vaccination in HIVinfection and AIDS. AIDS 1993 ;7 :149-57.
50. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries : clinical features, diagnosis and treatment. Bull WHO 1992 ;70 :515-26.
51. Global Program on AIDS and expanded program on immunization. Joint WHO/ UNICEF statement on early immunization for HIV-infected children. Wkly Epidemiol Rec 1987 ;62 :7-9.

TRATAMIENTO

1. Snider DE, Zierski M, Graczik J et al. Short course tuberculosis chemotherapy studies conducted in Poland during the past decade. Eur J Respir Dis 1986; 68:12.
2. ATS/CDC: treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374.
3. East African and British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. The Lancet, august 12, 1978: 334-338.
4. Second East African and British Medical Research Council Study. Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. The Lancet november 9, 1974: 1100-1106.
5. Hong Kong chest service and British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniacid, rifampin, and pirazinamide are given as a combined formulation or separately during three times weekly antituberculosis chemotherapy; Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1618-1622
6. Davidson PT. Drug resistance and the selection of therapy for tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 255.
7. Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council. Five year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1988; 1147-1150.
8. Snider DE, Rogowski J, Zierski M, bek E, long MW. Sucessful intermitent treatment of smear positive pulmonary tuberculosis in 6 months: a cooperative study in Poland. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 265-267).
9. Snider DE, Graczyc J, Bek E, Rogowski J. Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniacid, rifampin and pyrazinamide with and without streptomycin. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 1091-1094.
10. Hong Kong Chest Service and British Medical Council. Controlled trial of 2, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of Isoniacid, rifampin, and pyrazinamide. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 700-706.
11. Singapore Tuberculosis Service and British Medical Research Council. Clinical Trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. AmRev Respir Dis 1985; 132: 374-378.
12. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice weekly Isoniacid and rifampin. Am J Med 1984; 77:233.
13. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1232-1235.
14. D.Esopo ND. Clinical trials in pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1982; 125:85.
15. Girling DJ. The chemotherapy of tuberculosis. Biol Mycobacteria 1989; 3: 285.
16. East African-British Medical Research Councils. Controlled clincial trial of four short

course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. The Lancet, August 3, 1974: 237-240.
17. British Thoracic and Tuberculosis Association. Short course chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. The Lancet, saturday 18, 1975: 119-124.
18. Snider DE, et al. Standard therapy for tuberculosis. CHEST 1985; 87: 117S.
19. Castelo A, Goihman S, Dalboni M, et al. Comparison of daily and twice weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. The Lancet, november 18, 1989: 11731176.
20. Hong Kong Chest Service - British Medical Research Council. Five year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1339-1342.
21. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear and culture negative pulmonary tuberculosis: four-month short-course chemotherapy. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 867-870.
22. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of 3 month, 4 month, and six month regimens of chemotherapy for sputum smear negative pulmonary tuberculosis. Results at five years. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 871.
23. Tuberculosis Research Centre, Madras. A controlled clinica. trial of 3 and 5 month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in south india. Am Rev Respit Dis 1986; 134:27-3
24. Singapore Tuberculosis Service-British medical Research Council. Long term followup of a clinical trial of six-month and four month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 779-783.
25. East Africa-British Medical Research Cloncils. Controlled clinical trial of five shortcourse (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1981; 123:165-170.
26. Eule H, Beck H, Evers H, et al. Daily and intermittent short-course chemotherapy using four drugs in recently detected bacillary pulmonary tuberculosis. Bull Int Union Tuberc 1982; 57:63.
27. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Short course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. Nine years. experience. Ann Intern Med 1986; 104:7.
28. Evans WE: General Principles of Applied Pharmacokinetics. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (eds): Principles of Drug Monitoring, ed 3, Spokane WA, 1992, pp 1.1-1.8.
29. Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. Clin Chest Med 1997; 18: 79-87).
30. Peloquin CA. Pharmacology of antimycobacterial drugs. Clin Chest Med 1993; 77: 1253-1262.
31. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, et al. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. N Eng J Med 327: 1817-1818, 1992.
32. Jenne JW, Beggs WH. Correlation of in vitro and in vivo kinetics with clinical use of isoniacid, ethambutol, and rifampin. Am Rev Respir Dis 107: 1013-1021, 1973.
33. Turner M, McGowan C, Nardell E, et al. Serum drug levels in tuberculosis patients [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 149: A527, 1994.
34. Pomerantz M, Brown JM. Surgery in the treatment of multidrug resistant tuberculosis. Clin Chest Med 1997; 18: 123-129.
35. Goble M, Hersburg CR, Waite D, et al. Treatment of isoniacid and rifampin resistant tuberculosis. AM Rev Respir Dis 137(suppl): 24, 1988.
36. Sbarbaro JA. Directly observed therapy: who is responsible? Clinics in Chest Medicine 1997; 18: 131-133.
37. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient compliance. Ann Intern Med 1984; 100:258-268.
38. Rossman M, McGregor RR. Capitulo 12: Tratamiento y asistencia actuales. En:

Tuberculosis. Rossman M, McGregor RR (Eds). McGraw Hill, 1996.
39. Volmink J, Garner P. Promoting adherence to tuerculosis treatment. The Cochrane Library, 1998: issue 2.
40. Schecter GF. Supervised therapy in San Francisco. Clinic in Chest Medicine 1997; 18: 165-168.
41. Chaulk CP, Pope D. The Baltimore city health department program of directly observed therapy for tuberculosis. Clinic in Chest Medicine 1997; 18: 149-154.
42. Fujiwara P, Larkin C, Frieden TR. Directly observed therapy in New Yor City. Clinics in Chest Medicine 1997; 18: 135-148.
43. Brudney K, Dobkin J. A tale of two cities: tuberculosis in Nicaragua and New York city. Semin Respir Infect 1991; 6: 261.
44. Weis SE. Universal directly observed therapy. Clinics in Chest Medicine 1997; 18: 155 163.
45. Hong-Kong chest service/tuberculosis research centre, Madras/British medical research council. A controlled trial of two month, 3 month, and 12 month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 23-26. 46. East African/British Medical Research Councils. Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. The Lancet, Saturday 20 May 1972; 1079-1085.
46. Hong-Kong chest service/tuberculosis research centre, Madras/British medical research council. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 262-267.
47. Algerian working group/British medical research council cooperative study. Controlled clinical trial comparing a 6-month and a 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the algerian sahara. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 921-928.
48. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. Clin Infect Dis 1997; 24(suppl): S121-30.
49. Crofton J, Chaulet P, Maher D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96.210. World Health Organization 1997.
50. American Academy of Pediatrics: chemotherapy for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1992; 89:61.
51. Starke JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 990; 9:785.
52. Ormerod LP. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society.
53. Correa AG. Unique aspects of tuberculosis in ht epediatric population. Clin Chest Med 1997; 18: 89-98.
54. Centers for Disease Control: initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 42(RR-7):1, 1993.
55. Swanson DS, Starke JR. Drug resistant tuberculosis in pediatrics. Pediatr Clin North Am 1995; 42:553.
56. Pablos-Mendez A, Raviglone M, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. New Eng J Med 1998; 338: 1641-1649.
57. Galarza I, Canete C, Granados A, et al. Randomized trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleuresy. Thorax 1995; 50: 1305-1307.
58. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al. Corticosteroids inthe treatment of tuberculous pleuresy. A double blind, placebo controlled, randomized study. Chest 1996; 110; 333 338.
59. Toppet M, Malfroot A, Derde MP, et al. Corticosteroids in primary tuberculosis with

bronchial obstruction. Arch Dis Childhood 1990; 65: 1222-1226.
60. Wilson R. Tuberculosis. European Respiratory Monograph 4. Volumen 2, paginas 155 157. European Respiratory Society 1997.
61. Masud T, Kemp E. Corticosteroids in treatment of disseminated tuberculosis in patients with HIV infection. Br Med J 1988; 296: 464.
62. Prevención y Control de Tuberculosis. Guía de Atención Integral. Ministerio de Salud, Marzo de 1998.