

# TRAPS

PROGRAMA DE CAPACITACIÓN

# 10

Fascículo

## INFECCIONES PREVALENTES EN EL PNA

Tuberculosis

Medicamentos  
Esenciales



Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación



**10**

Fascículo

**INFECCIONES  
PREVALENTES  
EN EL PNA**

**Tuberculosis**

# INDICE

07

**Epidemiología**

11

**Diagnóstico**

- ▶ Diagnóstico microbiológico
  - Baciloscopia (Examen microscópico directo del esputo)
  - Detección de *M. tuberculosis* por técnicas moleculares de detección rápida
  - Cultivo de *M. tuberculosis*
  - Pruebas de sensibilidad a antimicrobianos
- ▶ Histopatología
- ▶ Radiología
- ▶ Prueba tuberculínica neonatal

17

**Control de la transmisión de la enfermedad**

Estudio de contactos  
Control de vacunación BCG  
Quimioprofilaxis.

23

**Tratamiento de la Tuberculosis en pacientes adultos**

33

**Seguimiento del tratamiento de la tuberculosis pulmonar**

34

**Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales**

36

**Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFAS)**

38

**Casos clínicos**

42

**Bibliografía**

▶ **AUTORIDADES**

**PRESIDENTE DE LA NACIÓN**

Ing. Mauricio Macri

**MINISTRO DE SALUD DE LA NACIÓN**

Prof. Dr. Adolfo Rubinstein

**SECRETARIO DE COBERTURAS Y RECURSOS DE SALUD**

Dr. Luis Alberto Giménez

# Introducción

El presente fascículo es el décimo de la serie Infecciones Prevalentes en el Primer Nivel de Atención correspondiente al programa de capacitación “Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud” (TRAPS), implementado por el Ministerio de Salud de la Nación a través de CUS-Medicamentos Esenciales.

TRAPS se desarrolla a través de cursos y actividades de capacitación semipresenciales y virtuales, destinadas a los profesionales de salud que se desempeñan en centros de atención primaria de todo el país. Aborda los problemas de salud más frecuentes en el primer nivel de atención, promoviendo el uso racional de los medicamentos. Los materiales pedagógicos de TRAPS se organizan en fascículos que tratan de manera práctica y accesible toda la información necesaria sobre estos temas. Se incluyen también ejercicios y actividades de comprensión y aplicación que permiten profundizar los contenidos trabajados.

Todas las series comprenden un primer fascículo General el cual comprende temas que son transversales a todas las series. Los temas que se incluyen en dicho fascículo general son:

- ▶ Terapéutica Racional en el primer nivel de atención (TRAPS)
- ▶ Programa de capacitación en TRAPS
- ▶ Medicamentos esenciales
- ▶ Historia Clínica orientada al problema
- ▶ Codificación de los problemas de salud (CEPS-AP y CIE-10)
- ▶ Farmacovigilancia y seguridad de los medicamentos
- ▶ Adherencia terapéutica

“Infecciones prevalentes en el Primer Nivel de Atención” tiene como objetivo brindar información práctica, actualizada y basada en la evidencia, sobre medidas farmacológicas y no farmacológicas para la prevención y tratamiento de las infecciones prevalentes en atención primaria. La presente serie sobre “Infecciones Prevalentes en el primer nivel de atención” se compone de los siguientes fascículos y temas al momento de la presente edición, pudiéndose agregar o modificar el tema en próximas ediciones.

## **Serie: Infecciones Prevalentes en el primer nivel de atención**

**Fascículo 1** Morbimortalidad de las enfermedades infecciosas. Resistencia antimicrobiana (RAM). Uso racional de antimicrobianos. Infecciones de vías aéreas superiores

**Fascículo 2** Radiografía de Tórax

**Fascículo 3** Neumonía. Gripe. Bronquitis aguda

**Fascículo 4** Vacunas

**Fascículo 5** Hepatitis virales

**Fascículo 6** Infecciones del tracto urinario en el adulto

**Fascículo 7** Infecciones de transmisión sexual

**Fascículo 8** Infecciones de piel y partes blandas

**Fascículo 9** Hidatidosis y parasitosis intestinales

**Fascículo 10** Tuberculosis

**Fascículo 11** Lepra y Chagas

**Fascículo 12** Dengue, Chikungunya y Zika



# Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana crónica de distribución mundial. Es producida por cuatro microorganismos de la familia de las micobacterias, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*, fenotípica y genéticamente similares, aunque solo *M. tuberculosis* tiene importancia epidemiológica, ya que los otros raramente producen enfermedad en el ser humano.

La infección tuberculosa se produce cuando el sujeto entra en contacto con el *Mycobacterium tuberculosis*, desencadenándose en su organismo una respuesta inmune. En la mayoría de los casos esta respuesta consigue detener la multiplicación de los bacilos y se controla la infección inicial, pero no destruye la totalidad de los mismos y algunos persisten en estado de latencia intracelular.

## Epidemiología

### Datos a nivel mundial<sup>1</sup>:

- ▶ La tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo.
- ▶ En 2016, 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,7 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0,4 millones de personas con VIH). Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos.
- ▶ Siete países acaparan el 64% de la mortalidad total; encabeza esta triste lista la India, seguida de Indonesia, China, Filipinas, el Pakistán, Nigeria y Sudáfrica.
- ▶ Se estima que en 2016 enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 250 000 niños murieron debido a esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada al VIH).
- ▶ La tuberculosis es una de las causas principales de defunción en las personas VIH-positivas: en 2016, el 40% de las muertes asociadas al VIH se debieron a la tuberculosis.
- ▶ La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) sigue constituyendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según las estimaciones de la OMS, hubo 600 000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), 490 000 de los cuales padecían TB-MDR.
- ▶ La incidencia mundial de la TB está disminuyendo en aproximadamente un 2% al año, ritmo que habría que acelerar al 4-5% anual si se quieren alcanzar las metas fijadas para 2020 en la Estrategia Fin a la Tuberculosis.
- ▶ Se estima que entre 2000 y 2016 se salvaron 53 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la tuberculosis.
- ▶ Acabar para 2030 con la epidemia de tuberculosis es una de las metas relacionadas con la salud incluidas en los Objetivos de Desarrollo Sostenible adoptados en 2015.

### Datos en Argentina

- ▶ En el año 2016 fueron notificados 11.560 casos de Tuberculosis en todas las formas (TB TF) lo que confirma una tasa de 26,5 por 100.000 habitantes. 10.423 fueron casos nuevos, recaídas y sin información (SI).
- ▶ De los 10.312 casos incidentes (que representan el 90,1% del total de casos notificados en el año), 8.423 (81,7%) fueron casos nuevos, 450 (4,9%) recaídas y 1.439 (14%) sin información (SI).

- ▶ La TB predomina en edades jóvenes (15 a 44 años) y en el sexo masculino (Razón H/M 1:32)
- ▶ La notificación de casos y la mortalidad por TB pediátrica y adolescente disminuyó; pero, en los últimos años, la tendencia es estable. Estos casos se detectan principalmente en la consulta y no por búsqueda activa de contactos.
- ▶ Una proporción elevada de los casos detectados, principalmente en adolescentes, tienen lesiones pulmonares extensas.
- ▶ El 50% de los casos TB del país residen en el AMBA (incluye CABA más 40 municipios de la provincia de Bs As) que cuenta con el 36% de la población del país (14.759.082 habitantes) de la cual el 29,5% en situación de pobreza y el 6,4% en situación de indigencia
- ▶ Por otra parte, se evidencia gran variabilidad de las tasas de casos nuevos, recaídas y SI (sin información) según provincias; las tasas más elevadas se registran en Jujuy (54,3), Salta (46,4), Formosa (36,6), Capital Federal (35,8) y Chaco (35,5); mientras que las más bajas en Catamarca (7,2), Neuquén (7,5), San Luis (7,7), Santiago (8,5) y Río Negro (9,0), siendo la tasa Nacional de 23,7 x 100.000 habitantes.
- ▶ El 8,5% de los casos de TB notificados en el país corresponden a personas nacidas en otros países, de ellos el 60% procedieron de Bolivia, 19% de Perú, 14% de Paraguay y el 7% de otras naciones. Predominan en el grupo de edad de 20 a 44 años.

### ¿Quiénes presentan el mayor riesgo?

- ▶ La tuberculosis afecta principalmente a los adultos en los años más productivos de su vida, lo que no significa que los demás grupos de edad estén exentos de riesgo. Más del 95% de los casos y de las muertes se concentran en los países en desarrollo.
- ▶ Las personas infectadas por el VIH tienen entre 20 y 30 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa (véase el apartado «Tuberculosis y VIH»). Ese riesgo también es más elevado en las personas que padecen otros trastornos que dañan el sistema inmunitario.
- ▶ En 2016 enfermaron de tuberculosis aproximadamente un millón de niños (de 0 a 14 años), y 250 000 niños (incluidos los niños con tuberculosis asociada al VIH) murieron por esta causa.
- ▶ El consumo de tabaco aumenta considerablemente el riesgo de enfermarse de tuberculosis y de morir por esta misma causa. Se calcula que a nivel mundial el 8% de los casos de tuberculosis son atribuibles al tabaquismo.

### Estrategia Fin de la TB:

- ▶ En el 2014, la 67a Asamblea Mundial de la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó la *Estrategia Fin de la Tuberculosis* que forma parte de las metas del tercer Objetivo de Desarrollo Sostenible y que impulsa “garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades.”
- ▶ Acabar con la epidemia de TB es una meta incluida en los ODS (Objetivos de Desarrollo Sostenible), que requiere aplicar una combinación de intervenciones biomédicas, socioeconómicas y de salud pública, junto con medidas de investigación e innovación.
- ▶ La *Estrategia Fin de la TB* abarca un conjunto de intervenciones que pueden adaptarse plenamente a nivel nacional. Cuenta con diez componentes organizados en tres pilares y cuatro principios fundamentales; i) requiere la rectoría de los gobiernos, ii) una coalición sólida con las organizaciones de la sociedad civil y las comunidades, iii) un enfoque basado en los derechos humanos, la ética y la equidad, y iv) la adaptación nacional de la estrategia y las metas.
- ▶ La *Estrategia Fin de la Tuberculosis* combina un enfoque integral de intervenciones sanitarias y sociales adaptadas a los contextos regionales, nacionales y locales.
- ▶ Para lograr estos objetivos la *Estrategia Fin de la TB* se fundamenta en tres pilares
  - Atención y prevención integrada de la TB centrada en el paciente
  - Políticas audaces y sistemas de soporte
  - Investigación intensificada e innovadora



- ▶ El primer pilar de esta estrategia se basa en la prevención y atención integrada de la tuberculosis centrada en el paciente. Esto incluye la disponibilidad de los recursos humanos y financieros necesarios para su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.
- ▶ Su objetivo es poner fin a la epidemia mundial y establece hitos para el 2025:
  - reducir las muertes por TB un 75% (comparada con 2015)
  - reducir la tasa de incidencia un 50%
  - reducir los costos para las familias afectadas
- ▶ La Estrategia se propone cumplir para el año 2035 las metas de reducir las muertes por la enfermedad un 95%, y la tasa de incidencia un 90%
- ▶ Diseñar y poner en práctica una respuesta nacional eficaz para poner fin de la epidemia de TB la cual debe fundarse en sólidas evaluaciones de la situación inicial, que incluyan una cartografía de la epidemia, la preparación del sistema de salud y del programa de TB, así como los recursos necesarios para esa ambiciosa tarea.

▶ **Transmisión<sup>3</sup>:** El mayor reservorio de la TB es el hombre enfermo (los infectados también son reservorio pero no contagian). Cuando la TB se localiza en el pulmón las personas con TB pueden al toser, hablar o expectorar diseminar el bacilo a través de pequeñas gotas de saliva (gotas de Flugge), que pueden ser aspiradas por individuos susceptibles.

El 80% de los que se enferman manifestará la enfermedad durante los dos primeros años posteriores al primer contacto con el bacilo (primoinfección). Los factores determinantes del contagio incluyen:

- condiciones del individuo expuesto: nutrición, enfermedades concomitantes
- la duración y frecuencia del contacto entre la persona sana y la enferma
- características del ambiente donde ocurre el contacto: ventilación inadecuada
- localización de la TB: pulmonar o no
- mayor o menor cantidad de bacilos en el esputo.

El 50% de los contactos cercanos de casos de TB pulmonar con baciloscopía positiva (pacientes bacilíferos) podrían infectarse, mientras que solo se infectaría el 6% de los contactos cercanos de casos con baciloscopía negativa.

**Período de transmisibilidad:** El paciente con TB pulmonar permanece infectante mientras no comience el tratamiento específico. Una vez comenzado el tratamiento el paciente disminuirá la tos y la cantidad de bacilos en su expectoración, con lo que disminuirá la posibilidad de contagio. Alrededor de terminada la segunda semana de tratamiento, la cantidad de bacilos baja al 1% de la población original.

Analizando los datos epidemiológicos disponibles resulta evidente que en el mundo y en nuestro país, la TB es un grave problema y que este problema se relaciona con algunas dificultades y limitaciones para:

- identificar los enfermos (búsqueda y diagnóstico)
- administrar el tratamiento (registro, información y notificación)
- mantener a los pacientes bajo tratamiento (falta de adherencia).

**Detección precoz y diagnóstico de enfermedad tuberculosa:** La tos y catarro persistente por más de 15 días son los signos de mayor valor para sospechar TB. Toda persona con estos síntomas debe ser estudiado para descartar TB.

Los criterios básicos a tener en cuenta para la detección precoz y para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa son los siguientes:

- ▶ realizar una evaluación diagnóstica de TB a todas las personas que acuden espontáneamente a la consulta y que presentan tos y/o expectoración desde hace dos semanas o más, sin causa conocida. Se consideran Sintomáticos Respiratorios (SR).
- ▶ sospechar TB en los grupos de riesgo<sup>4</sup>.

## Grupos de riesgo para infección tuberculosa<sup>5</sup>

- ▶ Convivientes de pacientes con TB, especialmente niños, adolescentes, embarazadas y con comorbilidades
- ▶ Los empleados de instalaciones sanitarias de cuidado crónicos, hospitales y clínicas
- ▶ Personas nacidas en el extranjero de países con alta prevalencia de tuberculosis
- ▶ Poblaciones de bajos ingresos económicos
- ▶ Las personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humano
- ▶ Personas alcohólicas o personas con consumo problemático de sustancias.
- ▶ DBT
- ▶ Oncológicos
- ▶ Bajo tratamiento con inmunosupresores

El estado de infección tuberculosa puede diagnosticarse por la prueba de la tuberculina.

Personas que no presentan síntomas ni hallazgos sugestivos de enfermedad en la exploración física, pueden estar infectadas.

La mayoría de las personas que se infectan con el bacilo tuberculoso podrán controlarlo y no desarrollarán la enfermedad. Las personas infectadas con el bacilo tuberculoso tienen a lo largo de la vida un riesgo de enfermar de tuberculosis de un 10%. Sin embargo, este riesgo es mucho mayor para las personas cuyo sistema inmunitario deprimido, como ocurre en casos de infección por el VIH, malnutrición o diabetes, o tabaquistas

La susceptibilidad para desarrollar la enfermedad está incrementada en los 5 primeros años de vida, en la pubertad, en la adolescencia y en la edad avanzada.

No se puede identificar qué personas desarrollarán la enfermedad pero se conocen los factores de riesgo que las hacen más propensas a enfermar:

- ▶ enfermedades crónicas como diabetes, etilismo crónico, insuficiencia renal crónica, silicosis, desnutrición
- ▶ tratamientos inmunosupresores
- ▶ envejecimiento
- ▶ Infección por el VIH: existiendo más probabilidad si el contagio con dicho virus es reciente. (En el paciente con VIH la probabilidad de adquirir la enfermedad es del 10% anual.)
- ▶ Personas en situación de pobreza y marginalidad que padecen inequidad en salud y acceso limitado a los servicios básicos, viviendas y entornos saludables.

**Abordaje del paciente:** Es importante realizar una valoración integral del paciente y no solo limitarse a una evaluación respiratoria. En nuestro país aproximadamente 4 de cada 100 personas que consultan por síntomas respiratorios tienen TB. Según zonas de mayor o menor incidencia<sup>6</sup> el porcentaje varía entre 1,1% y 8%.

**¿Cuándo sospechar tuberculosis?:** La tos y el catarro persistentes por más de 15 días son los signos de mayor valor para sospechar tuberculosis.

Otros síntomas que deben hacer pensar en tuberculosis son:

- ▶ Expectoración con sangre (hemoptisis), con o sin dolor torácico, y dificultad para respirar.
- ▶ Pérdida de peso y de apetito, fatiga, sudoración nocturna, fiebre, cansancio.

## ► Diagnóstico

El diagnóstico de certeza de tuberculosis implica la identificación del agente causal en muestras de secreciones orgánicas ó en muestras de tejidos. La sospecha clínica debe tratar de confirmarse con la bacteriología; en primera instancia con la baciloscopía y, si esta es persistentemente negativa, con el cultivo. Las técnicas disponibles para el diagnóstico de tuberculosis son:

### 1) Diagnóstico microbiológico

- Baciloscopía (Examen microscópico directo del esputo):
- Detección de *M. tuberculosis* por técnicas moleculares de detección rápida
- Cultivo de *M. tuberculosis*
- Pruebas de sensibilidad a antimicrobianos:

### 2) Histopatología

### 3) Radiología

### 4) Prueba tuberculínica

### 1) Diagnóstico microbiológico

**Baciloscopía (Examen microscópico directo del esputo):** la visión al microscopio de un extendido de esputo es la técnica de confirmación más práctica, sencilla y rápida. Puede ser realizada en la mayoría de los servicios de salud y detecta a los pacientes que expectoran gran cantidad de bacilos y diseminan la infección en la comunidad. Con esta técnica se puede confirmar entre el 65% y el 80% de los casos pulmonares adultos.

Con la baciloscopía (BK) el laboratorio puede confirmar tuberculosis, detectar y evaluar la evolución de los casos infecciosos, confirmar la curación de los que completan el esquema exitosamente e identificar los que fracasan con su tratamiento.

---

► Se debe solicitar baciloscopía a todo sintomático respiratorio.

---

Se deben recoger al menos dos muestras en dos días distintos:

- la primera debe tomarse siempre en el momento de la consulta (muestra del momento) cuando el personal de salud identifica a una persona Sintomática Respiratoria (SR)
- la segunda muestra la debe conseguir en su casa o en la internación por la mañana al despertarse (muestra matinal)<sup>7</sup>.

Más del 95% de los casos presuntivos de TB con baciloscopía positiva se corresponden con la enfermedad, por lo que ante la positividad de la prueba se recomienda iniciar tratamiento.

Esta prueba aunque muy específica, tiene una moderada sensibilidad (entre 22-80%, según la localización y forma clínica), por lo que no se puede descartar la enfermedad en el caso de que su resultado sea negativo. La ácido-alcohol resistencia que detecta la baciloscopía es una propiedad común a todas las especies del género *Mycobacterium* (no solo de *M. tuberculosis*), por lo que el diagnóstico definitivo se debe confirmar mediante cultivo o técnicas moleculares. La baciloscopía tampoco es capaz de discernir entre bacilos muertos o vivos.

**Tabla N°1. Informe de los resultados de extendidos examinados por la técnica de Ziehl Neelsen**

<b>Resultado del examen microscópico</b>	<b>Informe</b>
No se encuentran BAAR en los 100 campos observados	No se observan bacilos ácido alcohol resistentes
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados	Nº exacto de bacilos en 100 campos
Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados	Positivo (+)
Se observan de 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos Observados	Positivo (++)
Se observan más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados	Positivo (+++)

**Fuente:** Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis normas y guía técnica parte I: baciloscopia OPS. 2008

Dado que la frecuencia de otras micobacteriosis pulmonares es muy baja en nuestro país, la observación microscópica de BAAR en el esputo es diagnóstico de TB en más del 99% de los casos no asociados al Sida.

**Técnicas moleculares de detección rápida - Xpert MTB/RIF®:** Es una técnica sencilla y reproducible que consiste en una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; en un tiempo aproximado de 2 horas puede resultar positiva hasta en el 70% de las TB con baciloscopia negativa y cultivo positivo. Lo hace al detectar la presencia de ADN de *M. tuberculosis* en la muestra, pero a la vez también identifica los cambios en el ADN que pueden producir la resistencia a la rifampicina. Por lo tanto, en menos de 2 horas aporta un diagnóstico de certeza de TB y de resistencia a la rifampicina, detectando una mutación en el gen *rpo B*, principal responsable de la resistencia a dicha droga, un fármaco esencial en el tratamiento de la TB. La sensibilidad global de la prueba es cercana al 90%, siendo del 98% en pacientes con baciloscopia positiva, y de alrededor del 70% en aquellos con baciloscopia negativa. Al ser mucho más sensible que la baciloscopia, se elige en aquellos pacientes con TB más paucibacilares, como los infectados por VIH.

La especificidad global es del 99%; esta cifra en comparación con el patrón oro del cultivo. Por su parte, la sensibilidad global para la detección de resistencia a la rifampicina es del 95%, con una especificidad del 98%

El uso de la prueba rápida Xpert MTB/RIF® se ha ampliado considerablemente desde 2010, cuando la OMS recomendó su empleo por primera vez.

#### **Ventajas de la prueba de detección para TB Xpert MTB/RIF**

- ▶ Método rápido. Resultado en 2 horas aproximadamente
- ▶ Simultáneamente permite detectar resistencia a la rifampicina
- ▶ Requiere mínima bioseguridad, así como de capacitación al personal de laboratorios
- ▶ Alta especificidad
- ▶ Alta sensibilidad, lo que lo hace más útil en pacientes inmunosuprimidos en los cuales la confirmación del diagnóstico de TB es más urgente.

#### **Desventajas de la prueba de detección para TB Xpert MTB/RIF**

- ▶ Alto costo
- ▶ Al detectar el ADN de bacilos muertos, que pueden estar presente en pacientes con TB previa, o personas que reciben tratamiento antituberculoso. Cualquier residuo de ADN micobacteriano que haya quedado del pasado será amplificado muchas veces y puede dar un resultado falso positivo.

### Recomendaciones de la OMS para la realización de la prueba Xpert MTB/RIF

- ▶ Pacientes adultos o pediátricos con **alta** sospecha clínica y epidemiológica de Tuberculosis (TB) y con riesgo de multirresistencia (recomendación fuerte)
- ▶ Pacientes adultos o pediátricos con **alta** sospecha clínica y epidemiológica de TB o TB multirresistente y que conviven con el VIH (recomendación fuerte)
- ▶ Pacientes adultos o pediátricos con **alta** sospecha clínica y epidemiológica de TB meningea (recomendación fuerte)
- ▶ Pacientes adultos o pediátricos con **alta** sospecha clínica de TB diseminada (recomendación condicional)

### Criterios de inclusión para realizar el estudio en Argentina

- ▶ Muestras respiratorias de pacientes (adultos o pediátricos) que presentan signos y síntomas compatibles con TB y con mayor riesgo de tener TB resistente: personas que conviven con el VIH, inmunosuprimidos, personal de salud, contacto de paciente con TB resistente a rifampicina o multirresistente, pacientes con antecedentes de tratamiento con drogas antituberculosas con más de 1 año de finalizado el tratamiento.
- ▶ Muestras de líquido cefalorraquídeo y biopsias provenientes de pacientes (adultos o pediátricos) con alta sospecha clínica y/o epidemiológica de TB extrapulmonar

**Cultivo de *M. tuberculosis*:** El cultivo sigue siendo el patrón oro del diagnóstico de la TB, no solo porque es la técnica bacteriológica más sensible que existe (puede ser positivo solo con 10 bacilos por centímetro cúbico de muestra), sino porque sobre él se pueden realizar métodos de identificación de *M. tuberculosis* que confirmen al 100% la enfermedad. Su gran inconveniente es la tardanza en obtener los resultados (2-4 semanas en medios líquidos y 4-8 semanas en medios sólidos), derivada de la lenta capacidad de crecimiento del bacilo.

El cultivo permite poner en evidencia bacilos viables presentes en escasa cantidad, por lo que permite detectar los casos antes de que lleguen a ser infecciosos y realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías pulmonares crónicas, certificando que sea el bacilo de la tuberculosis. También juega un rol muy importante en el seguimiento de los pacientes con TB resistente a fármacos, ya que permite detectar tempranamente el fracaso al tratamiento y conocer la sensibilidad a las drogas antituberculosas.

Según la situación epidemiológica, si se agrega el cultivo a la baciloscopía, se incrementa la confirmación del diagnóstico de TB en aproximadamente 15-20% del total de casos y en 20-30% de los casos de TB pulmonar.

Se recomienda que todas las personas con TB se realicen cultivo. En las siguientes situaciones, la indicación de realizar cultivo es prioritaria:

- ▶ cuando la baciloscopía es reiteradamente negativa, y la sospecha diagnóstica es fuerte (continúan los síntomas y hay imágenes sospechosas de TB, epidemiología etc)
- ▶ cuando hay sospecha de TB extrapulmonar, ya que son lesiones con pocos bacilos
- ▶ en niños con sospecha clínica y epidemiológica de TB e imágenes radiológicas compatibles
- ▶ en inmunodeprimidos, especialmente personas infectadas con VIH, ya que suelen hacer TB atípicas, con escaso número de bacilos
- ▶ en personas con antecedentes de tratamiento antituberculoso, para hacer pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas
- ▶ cuando la baciloscopía continúa siendo positiva al completar el paciente el 2º mes de tratamiento para descartar resistencia
- ▶ personas con antecedente de contacto con pacientes con TB resistente

- ▶ personas privadas de la libertad
- ▶ personal de salud.
- ▶ personas provenientes de países o regiones con alta incidencia de TB resistente (por ejemplo Perú, Europa del Este, etc.)

El cultivo aporta mayor sensibilidad y especificidad, además de permitir la identificación del agente causal y la realización de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos.

Se recomienda comenzar el tratamiento ante un paciente con baciloscopía positiva ya que el cultivo por métodos convencionales requiere más tiempo (hasta 6 a 8 semanas) que la microscopía.

En todos los casos de cultivos positivos se debe hacer la identificación de especie.

**Pruebas de sensibilidad a antimicrobianos:** En todos los cultivos positivos se debe realizar de rutina la prueba de sensibilidad a los fármacos de primera línea (isoniacida, rifampicina, estreptomycin etambutol y pirazinamida). Las técnicas habituales para el estudio de sensibilidad, incluso en medio líquido, no permiten obtener resultados antes de 2 a 4 semanas. Existen también técnicas para la realización de pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea, pero son difíciles de interpretar en muchos casos, por lo que se realizarán en laboratorios de referencia. Gen Xpert en dos horas (ver lo anterior)

## 2) Histopatología

Se pueden realizar estudios anatomopatológicos de cualquier tejido del organismo sospechoso de estar afectado por TB. En estos casos es conveniente obtener siempre dos fragmentos del material; uno para estudio anatomopatológico y otro para estudio bacteriológico. La presencia de granulomas con necrosis caseosa es altamente sensible y específica para el diagnóstico de TB y justifica iniciar tratamiento. Ante la sospecha de TB se debe realizar cultivo microbiológico para confirmación del diagnóstico.

## 3) Radiografía de tórax

Es una prueba muy sensible pero poco específica, debido a que las imágenes radiológicas que produce la TB son similares a las encontradas en otras patologías respiratorias y enfermedades sistémicas. Es necesario utilizar otras pruebas complementarias para el diagnóstico de TB. La radiografía permite evaluar la extensión de la lesión pulmonar pero no es posible discriminar con certeza las lesiones activas de las inactivas por lo tanto debe evaluarse mediante la bacteriología.

La mayoría de los autores coinciden en considerar los siguientes patrones radiológicos:

- ▶ **radiografía de tórax típica:** alta probabilidad clínica de TB, mayor al 75%: lesiones intersticiales y/o acinares confluentes, en segmentos posteriores y apicales de lóbulos superiores, cavitaciones, etc.
- ▶ **radiografía de tórax atípica:** probabilidad clínica intermedia de TB, 26-75%: opacidades en lóbulos medios o inferiores, lesiones apicales de actividad indeterminada u opacidades difusas no miliares
- ▶ **radiografía de tórax negativa:** baja probabilidad clínica de TB, menor al 25%.

#### 4) Prueba tuberculínica

La prueba tuberculínica (PT) o de Mantoux pone en evidencia una infección con micobacterias reciente o antigua. Dado que **sólo diagnostica infección y no enfermedad**, nunca constituye un elemento diagnóstico en sí mismo sino un criterio más a considerar.

Una **reacción positiva a la tuberculina no indica enfermedad sino haber estado en contacto** en algún momento de la vida con una micobacteria y estar sensibilizado a sus antígenos, ya sea un bacilo tuberculoso de tipo humano, como de una micobacteria no tuberculosa del ambiente o del bacilo de la vacuna BCG.

**Se considera positiva una induración de 10 mm o más.** En personas infectadas o inmunodeprimidos con el VIH se considera positiva si la induración es de 5 mm o más. Sin embargo, un resultado de 15 o 20mm o aún más, no significa enfermedad, sino mayor probabilidad de que la infección se deba realmente a *M. tuberculosis*, por lo que en ningún caso es indicación de tratamiento.

La prueba tuberculínica puede presentar reacciones falsas negativas o falsas positivas: Las **falsas negativas** pueden estar relacionadas con la calidad del producto, la administración, la lectura o situaciones relacionadas con el paciente como infección por VIH, desnutrición, antecedentes de haber recibido recientemente vacunas virales, infecciones bacterianas, tratamientos inmunosupresores, edades extremas de la vida, período de ventana de los recién infectados y la presencia de TB activa.

Las reacciones **falsas positivas** pueden estar relacionadas con la administración y lectura de la PT o a reacciones cruzadas (micobacterias ambientales o vacunación BCG).

**La utilización de la prueba de la tuberculina está recomendada para<sup>8</sup>:**

- ▶ determinar la prevalencia o incidencia (como índice epidemiológico) de la infección tuberculosa en una población determinada (estudio de riesgo de infección)
- ▶ complementar el diagnóstico de TB en niños y adultos
- ▶ evaluar la infección tuberculosa reciente en trabajadores de instituciones con alta probabilidad de tener infección con TB o condiciones que faciliten la transmisión
- ▶ evidenciar la infección tuberculosa en personas con alto riesgo de pasar de infección a enfermedad, por ejemplo: pacientes VIH positivos, niños menores de 15 años, diabéticos, desnutridos, contactos próximos de enfermos con tuberculosis, individuos con alto riesgo de infección y/o enfermedad tuberculosa.

La reacción de Mantoux no permite distinguir una reacción inducida por la vacuna BCG, de una causada por una infección natural.

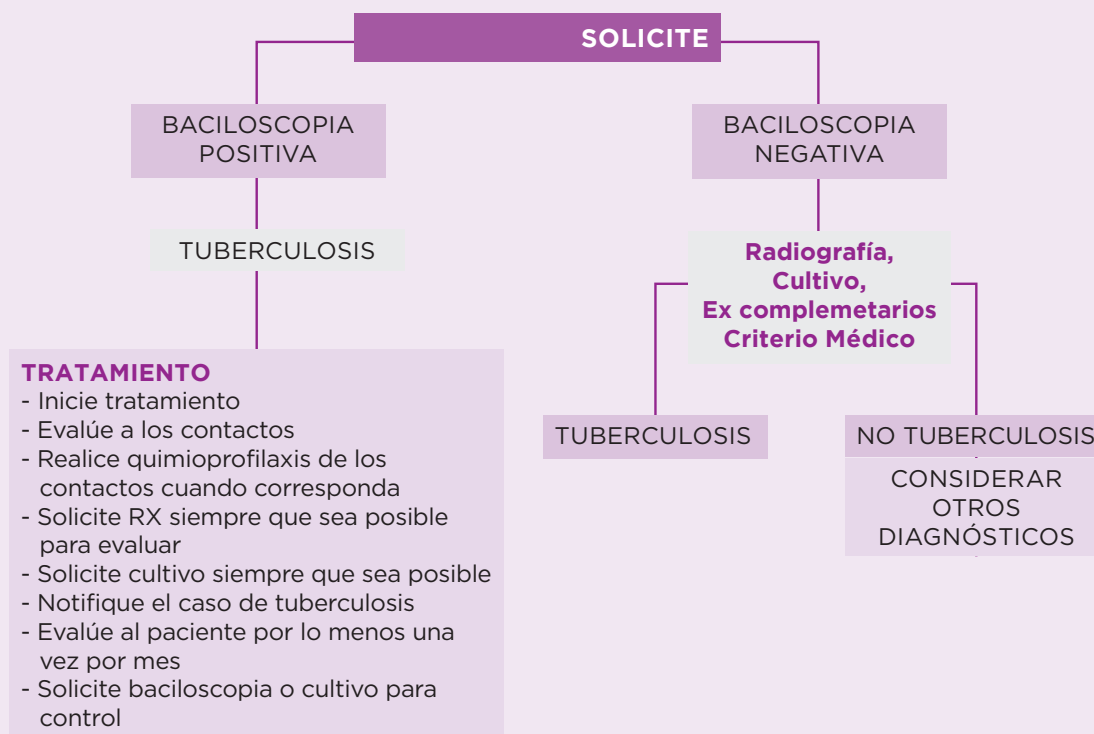
**Indicaciones de la prueba de la tuberculina o de Mantoux<sup>9</sup>**

- ▶ Niños con síntomas sugestivos de TB: en estos casos la PT tiene un elevado valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de la enfermedad
- ▶ Inmunodeficiencias severas, para el apoyo al diagnóstico de la enfermedad por TB
- ▶ En los trabajadores sanitarios, sobre todo cuando inician su trabajo en relación con la sanidad. Si la PT es positiva, habiendo descartado enfermedad, se puede asumir que la infección previa es capaz de aportar un grado de protección frente a exposiciones posteriores de *M. tuberculosis*, y no sería necesario hacer nada más. Sin embargo, en el personal sanitario que tiene la PT negativa se debería realizar cribajes tuberculínicos periódicos (cada 6-12 meses dependiendo del riesgo), para captar el momento en que esta PT se hace positiva (viraje tuberculínico). En este momento se habrá evidenciado la conversión reciente y será indicación de tratamiento preventivo.

**Figura N°2. Flujograma ante caso sospechoso de tuberculosis**

**TUBERCULOSIS: CASO SOSPECHOSOS**

- ▶ Tos y expectoración por más de 15 días (sintomático respiratorio)
- ▶ Otros síntomas como: pérdida de peso, fiebre vespertina, expectoración con sangre, anorexia, astenia, adinamia, sudoración nocturna.



**Fuente:** Enfermedades infecciosas. Tuberculosis. Diagnóstico de Tuberculosis Guía para el equipo de salud. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. 2009

Una vez confirmado un caso de tuberculosis:

1. iniciar inmediatamente el tratamiento y garantizar que se cumpla hasta la curación
2. controlar la transmisión de la enfermedad: controlar todos los contactos del caso para descartar otros posibles enfermos.



# Control de la transmisión de la enfermedad

## 1. estudio de contactos

## 2. control de vacunación BCG

## 3. quimioprofilaxis.

**1) Estudio de contactos:** Una vez detectado un paciente enfermo de TB trabajaremos fuertemente en su seguimiento y en la adherencia al tratamiento. Al mismo tiempo realizaremos los máximos esfuerzos para conocer y estudiar la situación de los contactos cercanos al paciente, con el objetivo de detectar personas con mayor riesgo de infectarse o de enfermar de TB o que ya se encuentren cursando la enfermedad.

Consideramos que un paciente con tuberculosis y baciloscopia positiva en el esputo pudo contagiar la enfermedad desde:

- Los tres meses previos al primer estudio de esputo positivo o
- desde los 3 meses previos a la aparición de los síntomas tuberculosos, lo que ocurra primero<sup>10</sup>.

A efectos prácticos se considerarán contactos a las personas próximas al enfermo durante el período sintomático de éste o durante los 3 meses precedentes al diagnóstico. precedentes al diagnóstico, cualquiera sea la localización de la enfermedad (pulmonar o extrapulmonar) y categoría diagnóstica (confirmada o no bacteriológicamente)

**Caso de TB:** Paciente al que se le ha diagnosticado TB y se ha decidido tratarlo con un esquema completo de tratamiento antiTB.

**Caso índice (CI)** ó inicial al primer caso conocido de tuberculosis de cada grupo y por lo tanto el que da comienzo a la evaluación de los contactos.

**Caso fuente:** es la persona que ha transmitido la TB a otra. No siempre el CI es el caso fuente. A veces a partir del CI se identifica, entre sus contactos, al caso fuente.

Al diagnosticar un caso índice (CI) se debe iniciar un conjunto de acciones para el estudio correcto de los contactos:

- ▶ Identificar las personas que estuvieron expuestas al bacilo de la TB (contactos).
- ▶ Diagnosticar si han desarrollado una TB activa o tienen una infección tuberculosa latente (ITL). Esta última tiene el potencial de pasar a enfermedad activa en cualquier momento. Identificar y tratar a las personas con ITL puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedad hasta en el 90% de los casos.
- ▶ Tratar en forma precoz a los enfermos que han desarrollado una TB activa.
- ▶ Decidir la indicación o no de quimioprofilaxis en los contactos, balanceando en forma particular el riesgo de infectarse o enfermar versus el riesgo de hepatotoxicidad por isoniazida que tiene cada uno de los contactos, luego de haber descartado TB activa.
- ▶ Reconstruir la cadena de transmisión de la infección tuberculosa para identificar cuál fue el caso índice real o auténtico (verdadera fuente de infección): el “caso fuente”.

**Factores que determinan el riesgo de infección:** Si bien se han descrito situaciones en las que el contacto con el CI durante lapsos breves (pocas horas) ha producido casos de infección tuberculosa y, eventualmente de enfermedad activa, en general para que esto ocurra **el contacto debe ser estrecho y prolongado.**

Hay tres tipos de factores fundamentales que se relacionan en forma directa con el riesgo de infectarse:

1. la frecuencia y duración de la exposición al bacilo tuberculoso.
2. las características de la enfermedad del caso índice (CI):
  - ocalización
  - resultado de la bacteriología
  - extensión de las lesiones, objetivada por los hallazgos de la radiografía (Rx) de tórax
3. susceptibilidad de la persona expuesta.

Las personas que han estado en contacto con un CI cuya enfermedad tiene localización laríngea y/o pulmonar con baciloscopia (BK) positiva (TB pulmonar bacilífera) o presentan lesiones extensas y/o cavitadas, tienen mayor riesgo de tener una infección tuberculosa latente (ITL) y eventualmente desarrollar una TB activa.

Por el contrario, las lesiones pulmonares con baciloscopia (BK) negativa, los casos que no se confirman por bacteriología y las lesiones extrapulmonares (excepto la laríngea) tienen un potencial infectante significativamente menor.

El 50% de los contactos cercanos de casos de TB pulmonar con baciloscopia positiva (pacientes bacilíferos) podrían infectarse, mientras que solo se infectaría el 6% de los contactos cercanos de bacilíferos negativos. Esto NO significa que los contactos de estos grupos de pacientes no deban ser estudiados. En estas situaciones, el caso fuente puede surgir del estudio de contactos.

**Categoría de contactos:** A los efectos epidemiológicos y operativos, los contactos pueden dividirse en tres categorías.

**Contactos íntimos:** son las personas que pernoctan bajo el mismo techo de un enfermo con diagnóstico de TB, o aquellas que tienen un contacto diario con el enfermo igual o mayor de 6 horas. Este grupo tiene mayor riesgo de infectarse y de desarrollar una TB activa.

**Contactos frecuentes:** son las personas que tienen un contacto diario menor de 6 horas con un enfermo con diagnóstico de TB. Generalmente son aquellos que no conviven pero tienen una relación con el paciente de tipo personal, laboral o de otra índole que favorece la transmisión de la infección tuberculosa.

**Contactos esporádicos u ocasionales:** son las personas que tienen contacto con un enfermo con diagnóstico de TB pero no en forma diaria.

Las personas inmunocomprometidas son consideradas como de alto riesgo, independientemente de la frecuencia del contacto. En general, los contactos de alto riesgo suelen ser los convivientes domiciliarios, y los de mediano riesgo los contactos laborales ó escolares.

**Acciones de estudio de contactos:** Las fases para el estudio de los contactos son las siguientes:

**Valorar y clasificar al caso índice.** Características de la enfermedad en el CI (baciloscopia, tipo de lesiones, síntomas y tiempo transcurrido desde la aparición de los mismos, antecedentes de tratamiento antituberculoso, etc)

**Selección, registro y clasificación de los contactos.** Preguntar al CI o a los familiares sobre posibles contactos, y elaborar la relación de los mismos según el nivel de exposición. Se deben listar en una planilla ó tarjeta de registro primero todos los contactos de alto riesgo (convivientes domiciliarios sobre todo), y luego incluirse a aquellos contactos de mediano riesgo y esporádicos especialmente susceptibles. Resulta importante en el caso de escolares con formas bacilíferas, notificar los mismos a Salud Escolar del área correspondiente, de manera que pueda realizarse la intervención institucional apropiada.

**Anamnesis y examen clínico exhaustivo de los contactos.** Se debe comenzar siempre el estudio por los contactos íntimos. Cuando entre ellos se haya detectado algún caso, o bien un número elevado de infectados o de conversiones a la tuberculina, se pasará a hacer el estudio de los contactos frecuentes. Se estudiarán desde el inicio los contactos frecuentes cuando se den situaciones de mayor riesgo: CI altamente bacilífero (BK ++ o +++) o contactos con alta susceptibilidad como inmunocomprometidos, niños pequeños, malnutrición, alcoholismo, embarazo.

**Prueba de sensibilidad tuberculínica (PPD).** Se realiza a los contactos íntimos y frecuentes, salvo constancia documentada de una prueba positiva anterior o tratamiento previo. Debe hacerse mediante la intradermorreacción de Mantoux. Así, clasificaremos los contactos en tuberculino-positivo (PT  $\geq$  10mm) y en tuberculino-negativos (PT < 10 mm). Si el contacto es inmunocomprometido, se considera tuberculino-positivo al que presenta una PT  $\geq$  5 mm. No es necesario reiterar la PT en personas con un resultado positivo previo, bien documentado. En los infectados mayores de 65 años y en vacunados con BCG puede ocurrir que la respuesta inmunitaria esté atenuada por el paso del tiempo y la PT sea negativa. En estos casos, los antígenos de la tuberculina pueden activar los linfocitos memoria causando un estímulo de la inmunidad celular que es conocido como efecto booster. Otra PT realizada a la semana de la primera causaría una reacción positiva que no debe atribuirse necesariamente a una infección reciente. En el examen de contactos, se aconseja no repetir la PT para comprobar el efecto booster y basarse, en vacunados, en criterios de induración y en las características microbiológicas del CI.

**Examen radiológico de tórax** a los contactos íntimos, y eventualmente a los frecuentes, para descartar la enfermedad. Una Rx. de tórax normal tiene un alto valor predictivo negativo (baja probabilidad de que el/la paciente tenga tuberculosis pulmonar) especialmente en pacientes inmunocompetentes en los cuales la frecuencia de falsos negativos es del 1%5. Este porcentaje se incrementa a un 7-15% en pacientes HIV positivos6 (la placa de tórax en pacientes inmunocomprometidos y enfermos de TB puede ser normal).

**Examen bacteriológico en sintomáticos respiratorios** es decir a aquellos que presenten tos y expectoración al menos durante dos semanas, en estos casos el Plan Nacional para el Control de la Tuberculosis recomienda la recolección de 2 muestras de esputo en días sucesivos.

**2) Control de vacunación BCG:** El objetivo de incorporación de la vacuna al Calendario Nacional es prevenir las formas graves y diseminadas de tuberculosis: la vacuna BCG reduce la diseminación linfo-hematógena del bacilo desde el sitio primario de infección, pero no previene la primoinfección bacteriana sino que presentaría un efecto protector de las formas graves y diseminadas (meningitis, miliar, etc.). Esta vacuna previene las formas graves de tuberculosis en los niños. La eficacia de la vacuna para la prevención de meningitis ha sido descrita en 73-98%, así como 77-78% para prevenir TBC miliar por lo que personas vacunadas pueden presentar la enfermedad. No hay indicación de revacunar a aquellos que ya hubieran recibido la vacuna BCG. Debe aplicarse en el recién nacido antes de que le den el alta en la maternidad o, en su defecto, durante la primera semana de vida, tomando precaución en prematuros que pesen menos de 2000 gramos, en los que se debe esperar alcancen dicho peso. Se excluyen de la

vacunación con BCG a los hijos de madres con HIV, hasta excluir la transmisión perinatal. Los niños no vacunados en la maternidad, con esquemas atrasados, recibirán una dosis hasta la edad de 6 años inclusive.

No está indicado repetir dosis en los casos que no haya quedado cicatriz, mientras tengan un documento que certifique la aplicación de la vacuna.

No es necesario administrar esta vacuna en niños mayores de 6 años que no hubieran sido vacunados oportunamente.

**Evolución de la lesión vacunal:** La inyección intradérmica produce una elevación de la piel que desaparece en media hora. Puede observarse también un nódulo plano eritematoso de unos 3 mm, a las 24- 48 horas. El nódulo puede desaparecer o persistir hasta la segunda o tercera semana, cuando aumenta de tamaño, se eleva y adquiere un tono rojizo de mayor intensidad. A los treinta días se produce una pequeña ulceración con secreción seropurulenta; ésta luego se seca, y se cubre con una costra que cae y deja una cicatriz característica, deprimida, en sacabocado, primero de color rojizo y luego acrómica. El proceso evoluciona en el lapso de cuatro a ocho semanas. En algunos casos, la lesión puede persistir por más tiempo, pero no requiere tratamiento. Es necesario informar a los padres o responsables del niño sobre la evolución de este proceso y que no deben aplicarse curaciones locales. La reacción descrita no se manifiesta en alrededor del 10% de la población y, por lo tanto, no se produce escara ni cicatriz. Esto, sin embargo, no se correlaciona con falta de protección.

### 3) Quimioprofilaxis

---

► **Indicación prioritaria:** Menores de 15 años contactos íntimos de enfermos bacilíferos.

---

El balance riesgo – beneficio se inclina hacia la realización de quimioprofilaxis.

En el momento de analizar si un contacto tiene o no indicación de quimioprofilaxis confrontamos su riesgo de infectarse o enfermar de tuberculosis con el riesgo de hepatotoxicidad por H (isoniazida) que presenta. Recordemos que el riesgo de desarrollar hepatitis por H aumenta con la edad, es del 0,3% aprox. en pacientes jóvenes sin hepatopatía previa, y se incrementa en los mayores de 35 años. Los niños menores de 15 años presentan mayor riesgo de progresar a enfermedad tuberculosa y de presentar formas más complicadas de la misma, y a su vez tienen menor riesgo de hepatotoxicidad por H que las personas de mayor edad, motivo por el cual la evaluación riesgo-beneficio en este grupo etáreo se inclina hacia la realización de la quimioprofilaxis independientemente del valor de la PT. En niños de 5 a 15 años tuberculino negativos, asintomáticos, contactos de enfermos bacilíferos, se puede suspender la quimioprofilaxis luego de descartar viraje tuberculínico en el control del 3er mes si ha cesado su exposición por más de dos meses.

#### **Otras indicaciones de quimioprofilaxis**

- Menores de 5 años contactos íntimos de enfermos no bacilíferos, con prueba tuberculínica (PT) positiva.
- Menores de 5 años, no vacunados con BCG, con primoinfección tuberculosa, detectado por PT positiva o viraje tuberculínico o nódulo precoz de BCG (antes de los 14 días).
- Personas con lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis menor a 2 cms de diámetro (TB) residual inactivas (con bacteriología negativa y cultivo en marcha) nunca tratadas con quimioterapia
- Trabajadores de la salud e integrantes de comunidades cerradas infectados recientemente

(viraje tuberculínico).

- ▶ Personas con PT positiva en situaciones clínicas especiales: silicosis, diabetes, tratamiento prolongado con corticosteroides o inmunosupresores, pacientes en lista de espera de trasplante de órganos, neoplasias de cabeza y cuello, hemodiálisis, neoplasias hematológicas, gastrectomía, cortocircuito yeyunoileal, según indicación médica individual.
- ▶ En personas con VIH/SIDA con PT positiva (5 mm o más) y cuando tienen contacto íntimo con enfermos de TB, especialmente bacilíferos, independientemente de los resultados de la PT, la edad o quimioprofilaxis previa.

El riesgo de progresar a enfermedad aumenta cuando la primoinfección ocurre antes de la adolescencia y puede ser grave, especialmente en niños menores de cinco años e inmunocomprometidos.

#### **Contraindicaciones para la profilaxis con H:**

- ▶ Enfermedad hepática activa descompensada, Insuficiencia hepática.
- ▶ Persona con antecedentes de toxicidad severa a la isoniácida (H).
- ▶ Persona que padece enfermedad tuberculosa activa.

### **▶ Quimioprofilaxis. Tratamiento**

**Administrar Isoniazida (H):** 10 mg/kg/día en niños y 5 mg/kg en adultos (dosis máxima 300 mg/día), en una sola toma diaria vía oral supervisada durante 6 meses.

En personas con VIH/Sida, por 9 meses.

El esquema alternativo en caso de toxicidad o de caso índice resistente a H es: rifampicina (R) 10 mg/kg/día (dosis máxima 600 mg/día) durante 4 meses.

La quimioprofilaxis debe ser estrictamente supervisada.

Actualmente no se aconseja el tratamiento trisemanal, siendo el tratamiento diario el recomendado tanto para profilaxis, como para tratamiento. La fase de mantenimiento trisemanal solo se recomienda cuando por cuestiones operativas no pueda hacerse el tratamiento diario y siempre y cuando sea supervisada.

Para el caso de contactos a pacientes con tuberculosis multiresistente (MDR) tener en cuenta las siguientes indicaciones:

- ▶ Tratamiento con 2 o más medicamentos a los cuales el organismo es susceptible.
- ▶ Monitoreo clínico por 2 años sin medicamentos siempre que la evaluación en serie sea factible.
- ▶ Isoniazida (H) únicamente (para pacientes con probabilidad de haber sido infectados por microorganismos fármaco susceptibles previa exposición al caso de TB farmacorresistente).
- ▶ La duración recomendada del tratamiento es por lo general entre 6 y 12 meses.
- ▶ Los expertos coinciden que, independientemente de la decisión de tratar al paciente o de la opción de tratamiento seleccionada, es importante:
  - 1) Hacer seguimiento de aquellos que se presume tienen infección de tuberculosis MDR por un mínimo de 2 años a partir de la exposición.
  - 2) Educar al paciente acerca de los signos y síntomas de la TB, en caso de que progrese a enfermedad activa.
- ▶ Aunque existen recomendaciones específicas para el tratamiento de la TB farmacorresistente, estas son muy empíricas, por lo cual todos los esquemas deben individualizarse.

Según la opinión de expertos, en algunos casos se indica monoterapia con una fluoroquinolona (esta opción no está incluida en los lineamientos nacionales actuales).

Se debe realizar un seguimiento continuo sobre la aparición de reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFAs) (vómitos, ictericia, coluria, dolor abdominal, fiebre, rashcutáneo y parestesias). La presencia de alguna de estas manifestaciones debe ser motivo de suspensión del fármaco e inmediata derivación para control médico.

En niños de 5 a 15 años tuberculino negativos, asintomáticos, contactos de enfermos bacilíferos, se puede suspender la quimioprofilaxis luego de descartar viraje tuberculínico en el control del 3er mes si ha cesado su exposición por más de dos meses.

En los contactos lactantes no deberá suspenderse la lactancia materna.

Se considera viraje tuberculínico a aquella persona tuberculino que se convierte en positiva, o que presenta una diferencia de más de 10 mm entre una y otra lectura en un lapso menor a dos años. Indica, en general, infección reciente y por lo tanto mayor riesgo de enfermar.

La H y la R pueden administrarse en embarazo y/o insuficiencia renal.

# Tratamiento de la tuberculosis en pacientes adultos

## ► Objetivos del tratamiento

- curar al paciente y recuperar/mejorar la calidad de vida y productividad
- prevenir la muerte por TB activa, o sus secuelas
- prevenir la recaída de TB
- reducir la transmisión de TB en la población
- prevenir el desarrollo y transmisión de TB resistente a drogas.

Para comenzar el tratamiento de las personas con TB es necesario definir el tipo de caso. La definición de caso de TB se basa en el nivel de certeza en el diagnóstico y en la disponibilidad o no de confirmación por laboratorio:

## ► Clasificación de casos de TB para tratamiento

En esta sección se describen las definiciones de casos de TB revisadas, su clasificación y las categorías de los resultados del tratamiento.

**TB presuntiva:** se refiere a un paciente que presenta síntomas o signos sugestivos de TB (anteriormente conocido como sospechoso de TB). (Cualquier persona que presenta síntomas o signos sugestivos de TB. Lo más común en los productivos por más de 2 semanas, acompañado de otros síntomas respiratorios (falta de aire, dolor torácico, hemoptisis) y/o síntomas constitucionales (pérdida de apetito, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y fatiga)

### A.1 Definiciones de caso

- **Un caso de TB bacteriológicamente confirmado**, es quien tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (como el Xpert MTB/RIF). Todos estos casos deben ser notificados, independientemente si inició tratamiento o no.
- **Un caso de TB clínicamente diagnosticado** es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico u otro practicante médico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de anomalías a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio, generalmente acompañados de una presunción epidemiológica fuerte. Si estos casos clínicamente diagnosticados posteriormente resultan ser bacteriológicamente positivos (antes o después de comenzar el tratamiento) deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmados.

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

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

► condición de VIH.

### **Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad**

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

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

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

### **Clasificación basada en la historia de tratamiento de TB previo (grupo de registro del paciente)**

Las clasificaciones basadas en la historia de tratamiento previo de TB son ligeramente diferentes de los publicados anteriormente.<sup>3</sup> Ellos se centran sólo en la historia de tratamiento previo y son independientes de la confirmación bacteriológica o localización de la enfermedad. Tenga en cuenta también que los grupos de registro para la TB-DR son ligeramente diferentes y se describen en el Manual de acompañamiento al 2011 de las normas de la OMS para el manejo programático de la TB resistente a medicamentos, a ser publicado por la OMS en 2013\*.

\*Ver la sección 2.4 de Guidelines for treatment of tuberculosis, 4th ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (OMS/HTM/TB/2009.420; disponible en [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf)).

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

► **Pacientes previamente tratados** que han recibido 1 mes o más de los medicamentos anti-TB en el pasado. Se clasifican además por los resultados de su más reciente ciclo de tratamiento (ver tabla 25) de la siguiente manera:

- **Pacientes con recaída**, han sido previamente tratados por TB, fueron declarados curados o tratamiento completo al final de su último ciclo de tratamiento, y ahora son diagnosticados con un episodio recurrente de TB (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de TB causado por reinfección).
- **Pacientes con tratamiento después de fracaso**, son aquellos previamente tratados por TB y su tratamiento fracasó al final de su más reciente curso de tratamiento.
- **Pacientes con tratamiento después de pérdida al seguimiento**, fueron tratados previamente por TB y declarados pérdida al seguimiento al final de su tratamiento más reciente. (Estos eran conocidos previamente como pacientes tratados después de abandono).
- **Otros pacientes previamente tratados**, son aquellos que han sido previamente tratados por TB, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado.

► **Pacientes con historia desconocida de tratamientos previos por TB** no encajan en ninguna de las categorías mencionadas anteriormente.

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



### **Clasificación basada en la resistencia a medicamentos**

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

- ▶ **Monorresistencia:** resistencia a solo un medicamento anti-TB de primera línea (DPL).
- ▶ **Polirresistencia:** resistencia a más de una DPL anti-TB (que no sea isoniacida y rifampicina a la vez).
- ▶ **La multidrogorresistencia (TB-MDR):** resistencia al menos a la isoniacida y la rifampicina.
- ▶ **Extensamente resistente (TB-XDR):** resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), en casos con multidrogorresistencia.
- ▶ **Resistencia a la Rifampicina (TB-RR):** detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, ya sea monorresistencia, multidrogorresistencia, polirresistencia o extensamente resistente.

Estas categorías no son todas mutuamente excluyentes. Al enumerar la TB resistente a la rifampicina (TB-RR), por ejemplo, también se incluyen la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y la tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR). A pesar de la práctica actual de limitar las definiciones de monorresistencia y polirresistencia sólo a fármacos de primera línea, los futuros esquemas de medicamentos pueden hacer importante clasificar a los pacientes por los patrones de resistencia de sus cepas a las fluoroquinolonas, los inyectables de segunda línea y cualquier otro medicamento anti-TB para los que haya disponibilidad de PSD (Prueba de sensibilidad a los medicamentos) confiable.

### **Clasificación basada en el estado de VIH**

- ▶ **Paciente con TB y VIH** se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tienen un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de TB u otra evidencia documentada de inscripción a la atención de VIH, tales como la inscripción en el registro de pre-TARV o en el registro de TARV una vez que el TARV se ha iniciado.
- ▶ **Paciente con TB y sin VIH** se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB y que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de la TB. Cualquier paciente con TB y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene VIH debe ser reclasificado.
- ▶ **Paciente con TB y estado de VIH desconocido** se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH y no hay otra evidencia documentada de inscripción a la atención del VIH. Si posteriormente se determina el estado de VIH del paciente, este debe ser reclasificado.

## **Definiciones de resultado del tratamiento**

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

- ▶ pacientes tratados por TB sensible a los medicamentos; (Sensible a medicamentos en esta sección se refiere a pacientes que no tienen la evidencia de estar afectados con cepas resistentes a rifampicina (i.e. TB no resistentes a rifampicina o multidrogorresistente).
- ▶ pacientes tratados por TB resistente a medicamentos con tratamiento de segunda línea (definida como quimioterapia combinada para la TB resistente a los medicamentos que incluye otros fármacos que los del grupo 1).

(Para mayor información puede consultar tabla 7.1 en: Guidelines for treatment of tuberculosis, 4th ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009 (OMSO/HTM/TB/2009.420; disponible en <http://whqlibdoc.who.int/>)

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

Todos los casos de TB bacteriológicamente confirmados y clínicamente diagnosticados deben ser asignados a un resultado de esta lista, excepto aquellos con TB-RR o TB-MDR, que se

<b>Resultado</b>	<b>Definición</b>
<b>Curado</b>	Paciente con TB pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior.
<b>Tratamiento completo</b>	Paciente con TB que completo el tratamiento sin evidencia de fracaso, PERO sin constancia que muestre que la baciloscopia o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron, o porque los resultados no estén disponibles.
<b>Fracaso al tratamiento</b>	Paciente con TB cuya baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el mes 5 o posterior durante el tratamiento.
<b>Fallecido</b>	Paciente con TB que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento.
<b>Pérdida en el seguimiento</b>	Paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 2 meses consecutivos o más.
<b>No evaluado</b>	Paciente con TB que no se le ha asignado el resultado de tratamiento. Incluye los casos «transferidos» a otra unidad de tratamiento y también los casos cuyo resultado del tratamiento se desconoce en la unidad que reporta.
<b>Tratamiento Exitoso</b>	La suma de curados y tratamientos completos.

### Ante un caso de TB, el médico se encuentra con dos tipos de situaciones:

**Casos nuevos:** son aquellos casos que no han recibido previamente tratamiento para TB o lo han recibido por menos de un mes (sin importar si la baciloscopia o el cultivo son positivos o no)

**Casos previamente tratados:** son aquellos pacientes que han recibido tratamiento para TB anteriormente, por más de un mes, y son diagnosticados de nuevo como enfermos de TB activa. El riesgo de que sean portadores de cepas con farmacorresistencia es mayor que en casos nuevos.

### A su vez dentro de los casos previamente tratados existen 4 grupos:

- ▶ **recaídas:** paciente con TB en cualquiera de sus formas, quien en el pasado ha sido notificado con tratamiento completo o curado por un médico, y ha vuelto con baciloscopia y/o cultivo de esputo positivo.
- ▶ **pérdida de seguimiento:** paciente que realizó tratamiento por más de un mes y lo retoma luego de haberlo interrumpido por dos meses consecutivos o más, con baciloscopia de esputo positiva o negativa que clínica y radiológicamente tiene evidencia de TB activa.
- ▶ **fracaso:** paciente en tratamiento que presenta bacteriología positiva (baciloscopia y/o cultivo de esputo) al final del cuarto mes de iniciado un primer tratamiento. El fracaso puede ser:
  - **fracaso operativo:** cuando el tratamiento no es supervisado.
  - **fracaso terapéutico:** bajo tratamiento directamente observado (TDO)
- ▶ **TB con resistencia probada a drogas:** estos pacientes serán analizados en el capítulo de TB resistente a drogas.

**Medicamentos esenciales:** Todos los pacientes (incluidos los infectados por el VIH) que no hayan sido tratados anteriormente deben recibir una pauta de tratamiento de primera línea internacionalmente aceptada (a menos que hayan estado en contacto con un caso índice con TB MR), en la que se empleen fármacos de calidad asegurada.

Los medicamentos antituberculosos actualmente empleados cumplen, en su conjunto, con las siguientes acciones:

- ▶ potencia bactericida contra los bacilos metabólicamente activos
- ▶ actividad esterilizante contra los bacilos de metabolismo semiactivo y persistentes
- ▶ prevención de la selección de bacilos resistentes durante el tiempo del tratamiento

**El tratamiento se divide en dos fases: *inicial o de ataque y de continuación o consolidación***

Como los agentes quimioterápicos no cumplen en sí mismos todas estas acciones, se deben utilizar cuatro drogas en forma combinada en los primeros dos meses (**fase inicial intensiva**), para eliminar rápidamente la mayor parte de la población bacilar y obtener la conversión bacteriológica en el plazo más breve posible. En los meses restantes (**fase de continuación o consolidación**) se administran por lo menos dos drogas cuyo objetivo es reducir el número de bacilos persistentes a fin de evitar recaídas después de finalizado el esquema.

**Isoniazida (H):** La isoniacida (H) se administra por vía oral y se presenta en comprimidos de 100 mg y 300 mg. La dosis terapéutica diaria es de 5 mg/ kg de peso corporal. La posología diaria total no debe pasar de 300 mg. En los regímenes intermitentes que se administran tres veces a la semana en días no consecutivos, la dosis debe ser de 10 mg/kg (máximo 600 mg/día). En los regímenes intermitentes la dosis máxima es de 600mg/día en cada toma (posología incrementada). En las dosis señaladas la H presenta baja frecuencia de efectos adversos. Puede observarse una reacción de hipersensibilidad, como fiebre, erupción cutánea, anemia hemolítica, vasculitis y neutropenia. Las reacciones tóxicas son muy raras; cuando ocurren adoptan la forma de neuritis periférica, hepatitis, excitación del sistema nervioso central (SNC), somnolencia y letargia, pueden estar asociadas a sobredosificación en personas desnutridas, diabéticas, alcohólicas o con hepatopatías.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida a la droga y enfermedad hepática activa descompensada.

**Rifampicina (R):** La rifampicina (R) se administra por vía oral. Se presenta en cápsulas de 300 mg y en suspensión (5 ml =100 mg). La dosis diaria es de 10 mg/kg de peso corporal (dosis máxima 600 mg/día). En pacientes que pesan menos de 50 kg la dosis debe ser de 450 mg. A diferencia de la H, la R no debe administrarse en posología incrementada durante los regímenes intermitentes.

La R puede causar síntomas gastrointestinales como anorexia, náusea, dolor abdominal y vómitos. De manera excepcional aparecen reacciones adversas graves como púrpura, trombocitopenia, anemia hemolítica o anuria, que requieren supresión definitiva de este fármaco. La hepatitis tóxica es rara; en el 80% de los casos se puede retomar el tratamiento con R. La vigilancia sistemática mediante pruebas de la función hepática antes y durante el tratamiento es recomendable.

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento puede producir una coloración rojiza en la orina, las lágrimas, la saliva, los esputos, y que las lentes de contacto pueden quedar coloreadas de modo irreversible.

La R induce a la producción de enzimas hepáticas (relacionadas con el citocromo P-450) y puede incrementar la metabolización de las drogas en el hígado, como corticoides, anticon-

ceptivos esteroides, agentes hipoglucemiantes orales (sulfonilureas), warfarina, cimetidina, ciclosporina, glucósidos digitales, anticonvulsivantes (fenitoína), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina) e inhibidores de proteasa (antirretrovirales) entre otros. Las pacientes que utilizan métodos anticonceptivos hormonales deben ser advertidas que es necesario cambiarlo. Se les recomienda la consulta especializada.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida a las rifamicinas y enfermedad hepática activa descompensada.

**Pirazinamida (Z):** La pirazinamida (Z) se administra por vía oral y se presenta en comprimidos de 250 mg y 500 mg. La dosis diaria es de 25 mg a 30 mg/kg de peso corporal. No deben administrarse más de 2 g al día en total. Es bactericida en el ambiente ácido dentro de los macrófagos. Su acción es importante durante las primeras semanas del tratamiento porque contribuye a la destrucción de los bacilos intracelulares y previene las recaídas.

La Z es la droga que más reacciones adversas presenta. La toxicidad hepática puede ser muy grave, especialmente si hay antecedentes de enfermedad hepática crónica. Si aparece hepatitis grave debe suspenderse la Z en forma definitiva. Es recomendable monitorear el tratamiento en forma clínica y, con estudios de función hepática, en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

La hiperuricemia asintomática es un efecto frecuente de la droga, generalmente sin consecuencias adversas, no estando indicada la suspensión de la Z. Las artralgias se tratan con facilidad y raramente requieren ajustar la dosis o discontinuar la administración del fármaco. Advertir al paciente sobre una posible fotosensibilidad.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida, enfermedad hepática activa descompensada, porfiria, hiperuricemia.

**Etambutol (E):** El etambutol (E) se administra por vía oral y se presenta en comprimidos de 400 mg. En regímenes diarios la dosis es de 15 mg a 20 mg/kg de peso corporal. Es un agente bacteriostático usado en combinación con otras drogas antituberculosas para prevenir o retrasar la emergencia de cepas resistentes.

En general el E se tolera bien. Su efecto tóxico más importante es la neuritis óptica que culmina en la disminución de la agudeza visual, confusión de la visión de los colores (dificultad para discriminar los colores rojo y verde) y ceguera. La toxicidad se identifica con facilidad en adultos, y se evitan las complicaciones ulteriores si se interrumpe su administración. Este efecto depende de la dosis, si la dosis diaria es de 15 mg/kg el riesgo es mínimo.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida, neuritis óptica preexistente de cualquier causa.

**Estreptomina (S):** La estreptomina (S) se administra por vía intramuscular, pudiendo utilizarse endovenosa (EV) lenta, diluida en solución fisiológica. Se presenta en ampollas de 1000 mg para dilución en el momento en que se va a inyectar. La dosis terapéutica es de 15 mg/kg de peso corporal, dosis máxima 1000 mg. En los pacientes mayores de 65 años se debe reducir a 10 mg/kg/día, máximo 750 mg/día. Es un fármaco bactericida que mata a los bacilos que se multiplican con rapidez, en especial a los que se encuentran sobre las paredes de las cavidades. Los efectos colaterales más frecuentes de la S son: ototoxicidad, que incluye disturbios vestibulares y acústicos, y nefrotoxicidad.

**Otras manifestaciones inusuales son:** anafilaxia, fiebre por hipersensibilidad y erupción cutánea.

**Contraindicaciones:** embarazo, deterioro del nervio auditivo, miastenia gravis e hipersensibilidad conocida.

**Relativa:** insuficiencia renal grave. En los enfermos con coinfección TB-VIH se desaconseja usar S para evitar riesgos al personal de salud. En la actualidad se recomienda su uso solo en situaciones en las que no es posible el tratamiento convencional (ej. Toxicidad hepática).

**Tabla N1. Medicamentos recomendados para TB**

Medicamentos	Acción	Dosis recomendada (mg/kg)	
		Fase inicial (diaria) 2 meses	Fase de continuación o consolidación (diaria)
Isoniazida (H)	Bactericida	5 mg/kg/día, 10mg/kg en niños, en menor de 2 años 15mg/kg (dosis máxima 300 mg/día)	5 mg/kg/día, 10mg/kg en niños, en menor de 2 años 15mg/kg(dosis máxima 300 mg/día)
Rifampicina (R)	Bactericida	10 mg/kg/día (600 mg/día)	10 mg/kg/día
Pirazinamida (Z)	Bactericida (1)	25 a 30 mg/kg/día	-
Estreptomina (S)	Bactericida (2)	15 mg/kg/día	-
Etambutol (E)	Bacteriostático	15 a 20 mg/kg/día	-

(1) en medio ácido intracelular. (2) en medio ácido extracelular

**Medicamentos combinados:** La asociación de los tres o cuatro medicamentos básicos para la primera fase (HRZ/ HRZE) y de los dos utilizados en la fase de mantenimiento (HR) en un solo preparado farmacéutico, presenta los siguientes atributos:

**Ventajas:**

- ▶ Aumenta el grado de adhesión al tratamiento por parte del paciente.
- ▶ Proporciona al paciente un menor número de tabletas a tomar.
- ▶ Previene el abandono selectivo de uno o más medicamentos y su consecuencia, la farmacoresistencia y la TB crónica.

**Desventaja:**

- ▶ Impide identificar el fármaco específico que causa un efecto adverso.

**Formas combinadas en uso:**

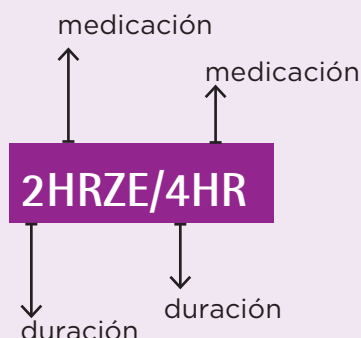
- ▶ Isoniazida/rifampicina (HR): Cada tableta contiene 150 mg de H y 300 mg de R.
- ▶ Isoniazida/rifampicina/pirazinamida (HRZ): Cada tableta contiene 75 mg de H, 150 mg de R y 400 mg de Z.
- ▶ Isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol (HRZE): Cada tableta contiene 75 mg de H, 150 mg de R, 400 mg de Z, 275 mg de E

En la actualidad también existen también medicamentos combinados doble y triple en comprimidos dispersables para niños.

**Codificación de los tratamientos:** Existe un código estándar para señalar los distintos regímenes de tratamientos.

- ▶ Cada medicamento antituberculoso tiene una abreviatura.
- ▶ Cada régimen consiste de dos fases.
- ▶ El número que precede a la fase es la duración de la misma en meses.

## Ejemplos



### **Ejemplo:** 2HRZE/4HR

Fase inicial de 2 meses con H, R, Z y E, en forma diaria.

Fase de continuación de 4 meses con H y R, en forma diaria.

### **Esquemas de tratamiento**

El tratamiento varía si se trata de casos nuevos o de casos previamente tratados.

El tratamiento de la TB consiste en una fase inicial diaria y una fase de continuación, recomendada en forma diaria.

Actualmente no se recomienda el tratamiento de forma trisemanal. La recomendación es el tratamiento diario. La fase de mantenimiento trisemanal solo se recomienda cuando por cuestiones operativas no pueda hacerse el tratamiento diario y siempre y cuando sea supervisada.

Se recomienda que el tratamiento sea centrado en el paciente, con estrategias de supervisión y/o acompañamiento, que ambas fases sean supervisadas a fin de garantizar el cumplimiento del mismo, fundamentalmente en pacientes con antecedentes de tratamiento incompleto previo, en personas con consumo problemático de sustancias, u otras situaciones de vulnerabilidad que puedan dificultar la adherencia al tratamiento.

### **a) Casos nuevos**

#### **2HRZE/ 4 HR**

**Fase inicial:** H + R + Z + E

► La duración es de 2 meses en forma diaria, correspondiendo a 60 tomas (meses 1 y 2).

El E puede ser reemplazado por S.

La S no debe utilizarse en embarazadas y es conveniente evitarla en pacientes VIH positivos.

En meningitis tuberculosa el E debe siempre reemplazarse por S.

Se recomienda tratamiento adyuvante con corticoides en TB meníngea y pericárdica (a menos que se sospeche resistencia a fármacos), en dosis de 1mg/kg peso de prednisona, durante tres a seis semanas, con reducciones semanales hasta suspender.

Si el resultado de la baciloscopía de esputo al final del segundo mes es positivo (sospecha de fracaso de tratamiento), realizar cultivo y prueba de sensibilidad (PS). Con estos resultados se tomará la determinación de reformular o no el esquema de tratamiento.

**Fase de continuación:** H + R

► diaria, durante 4 meses (120 tomas),

Se recomienda una fase de continuación de 7 a 10 meses con HR diario para los casos afectados por las siguientes formas de TB: meningitis, miliar, osteoarticular y la TB asociada a inmunodepresión (VIH/sida, diabetes).

En pacientes embarazadas, VIH positivos, alcohólicos, desnutridos, con enfermedad hepática crónica y/o falla renal, se aconseja prescribir piridoxina 25 mg/día para prevenirla neuropatía periférica inducida por H. Para tratar una polineuritis ya constituida, se aconsejan 100 a 200 mg/día de piridoxina.

**Tabla 2. Tratamiento de casos nuevos**

<b>FASE INICIAL</b>			
<b>Caso nuevo</b>		<b>Triple Asociación (TA)</b> (Rifampicina 150 mg / Isoniacida 75 mg / Pirazinamida 400 mg) <b>+ Etambutol: 400mg*</b>	<b>Cuádruple Asociación</b> Rifampicina 150 mg/ Isoniazida 75 mg/ Pirazinamida 400 mg/ Etambutol 275 mg
<b>Frecuencia</b>		Diaria (60 tomas)	Diaria (60 tomas)
<b>Duración</b>		2 meses	2 meses
<b>Peso</b>	< 40 Kg	2 comprimidos TA + 2 comprimidos E	2 comprimidos
	40- 55Kg	3 comprimidos TA + 3 comprimidos E	3 comprimidos
	> 55 Kg	4 comprimidos TA + 4 comprimidos E	4 comprimidos

\*Se puede usar S en lugar de E.

**FASE DE CONTINUACIÓN**  
(elija uno de los siguientes esquemas)

<b>Caso nuevo</b>		<b>Doble Asociación (DA):</b> Rifampicina 300 mg / Isoniacida 150 mg	<b>Doble Asociación (DA):</b> Rifampicina 300 mg / Isoniacida 150 mg + Isoniacida (H) 300 mg
<b>Frecuencia</b>		Diaria (120 tomas)	Supervisada: diaria (48 tomas)
<b>Duración</b>		4 meses	4 meses
<b>Peso</b>	< 40 Kg	1 comprimido DA	1 comprimido DA + 1 comprimido H
	40-55 Kg	2 comprimidos DA	2 comprimidos DA +1 comprimido H
	> 55 Kg	2 comprimidos DA	2 comprimidos DA +1 comprimido H

## b. Casos previamente tratados

A todos los pacientes previamente tratados se les debe solicitar cultivo y antibiograma al inicio del tratamiento. La prueba de sensibilidad resulta necesaria al menos para H y R.

La obtención de la muestra para cultivos y prueba de sensibilidad no debe retrasar el inicio del tratamiento.

La terapia empírica debe iniciarse de inmediato, especialmente si el paciente está gravemente enfermo o si la enfermedad evoluciona rápidamente.

**Recaídas o abandonos:** Comenzar con un esquema de 2HRZE/4HR hasta tener el resultado del cultivo y antibiograma. De acuerdo al mismo, ver si es necesario modificar esquema.

Cuando la persona retoma el tratamiento antes del mes luego del abandono y presenta baciloscopías negativas, se puede continuar con la misma asociación que tenía al momento del abandono, hasta completar el número de dosis que faltaron. Si retoma el tratamiento luego del mes, se recomienda reiniciar el mismo. Si la persona consulta luego de un año de haber abandonado el tratamiento, se deberá realizar un exhaustivo estudio y si la enfermedad aparece como inactiva, deberá seguirse su evolución, practicando baciloscopías y cultivos cada 3 meses durante un año, y sólo se reiniciará el tratamiento si estos exámenes se hacen positivos.

**Fracasos o TB con resistencia probada a drogas:** Los pacientes cuyo tratamiento ha fracasado u otros grupos con alta probabilidad de TB multirresistente (TB MDR) deben comenzar un régimen para TB MDR empírico. Cuando se conozcan los resultados de la PS (prueba de sensibilidad), los regímenes deben ajustarse debidamente. Estos pacientes deberán ser derivados a un centro especializado en TB.

## ► Modalidad del tratamiento

Para fomentar y evaluar el cumplimiento terapéutico el tratamiento no debe ser interrumpido. Siempre se pondrá en práctica una estrategia centrada en el paciente para la administración del tratamiento farmacológico, basada en sus necesidades y en el respeto mutuo.

La estrategia ampliamente recomendada como la más eficaz para controlar la tuberculosis en todo el mundo es DOTS/TAES (Tratamiento acortado estrictamente supervisado) que incluye el tratamiento directamente observado (TDO), como medida para promover y evaluar el tratamiento terapéutico.

La persona con TB necesita apoyo del equipo de salud y de la comunidad. Es recomendable que el tratamiento se descentralice, es decir que el enfermo concurra a un servicio de salud cercano a su domicilio o lugar de trabajo y tome los medicamentos en presencia del personal de salud.

Cuando el enfermo requiera internación se debe garantizar el tratamiento supervisado durante la misma.



# Seguimiento del tratamiento de la tuberculosis pulmonar

Se debe realizar seguimiento clínico de los pacientes por lo menos al primero, segundo, cuarto y sexto mes de tratamiento, con el fin de incentivar la toma de medicamentos, evaluar toxicidad a las drogas, ajustar la medicación al peso del paciente y solicitar los controles bacteriológicos según corresponda.

## **Los estudios radiológicos recomendados son:**

1. al inicio,
2. al finalizar la primera etapa y
3. al completar el tratamiento

## **Los controles bacteriológicos deben realizarse:**

Examen de esputo (controles mínimos)

## **Caso nuevo pulmonar con baciloscopia positiva:**

- ▶ Baciloscopia al final del 2do mes (si el resultado es positivo, solicitar cultivo y PS-prueba de sensibilidad-).
- ▶ Baciloscopia al final del 4to mes (si el resultado es positivo solicitar cultivo y PS-prueba de sensibilidad-).
- ▶ Baciloscopia al final del 6to mes o final del tratamiento (si es posible realizar cultivo).

## **Caso nuevo con baciloscopia negativa**

- ▶ Baciloscopia al final del 2do mes (si el resultado es positivo solicitar cultivo y PS-prueba de sensibilidad-).
- ▶ Si las baciloscopias de inicio y de control al final del 2º mes son negativas no es necesario realizar más controles bacteriológicos. Debe continuar un control clínico del tratamiento.

## **Caso previamente tratado - recaída o abandono**

- ▶ Baciloscopia, cultivo y PS (prueba de sensibilidad) al inicio.
- ▶ Baciloscopia al final del 2do mes (si es positiva solicitar cultivo y PS -prueba de sensibilidad-).
- ▶ Baciloscopia al final del 4to mes (si es positiva solicitar cultivo y PS -prueba de sensibilidad-).
- ▶ Baciloscopia y cultivo al final del 6to mes o final del tratamiento.

Si el paciente no acude a recibir tratamiento, debe ser contactado a la brevedad. Es importante descubrir la causa de la no concurrencia para poder realizar acciones para continuar con el tratamiento y no interrumpirlo.

Siempre que sea posible realizar seguimiento radiológico al 2do.mes y al finalizar el tratamiento.

## Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales

**Embarazo:** En caso de prescribir S a una mujer, determinar si está embarazada, ya que es ototóxica para el feto y está contraindicado. Los demás medicamentos antiTB de primera línea pueden ser utilizados durante el embarazo. Hay que explicar a la embarazada que el éxito del tratamiento que prevé el régimen normatizado recomendado es muy importante para que el embarazo llegue a su término normal.

**Lactancia:** La mujer que amamanta puede recibir todos los medicamentos antituberculosos de primera línea y el bebé no debe ser separado de la madre y puede amamantarlo con barbijo. Se debe descartar TB activa en el recién nacido, vacunarlo con BCG, vigilando nódulo precoz y comenzar quimiopprofilaxis o tratamiento según corresponda.

- 
- En todas las mujeres embarazadas o en período de lactancia que están tomando isoniacida se recomienda un suplemento de piridoxina 25 mg/día.
- 

**Antecedentes de trastornos hepáticos o hepatopatía crónica estable:** Pueden recibir regímenes habituales de quimioterapia. En este grupo se incluyen los pacientes con enfermedad hepática crónica estable (ausencia de manifestaciones clínicas y/o alteraciones de la función hepática): portadores de virus de hepatitis, antecedentes de hepatitis aguda o consumidores de cantidades excesivas de alcohol (con reserva hepática conservada). Debe realizarse monitoreo clínico y de laboratorio (función hepática) más frecuente para detectar injuria hepática inducida por fármacos.

**Enfermedad hepática avanzada o inestable:** Los pacientes con enfermedad hepática avanzada o insuficiencia hepática deben realizarse un examen de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si el nivel de transaminasas es mayor a tres veces el valor normal al inicio del tratamiento, los siguientes regímenes deben ser considerados (a mayor inestabilidad o gravedad de la enfermedad hepática, se deben usar las drogas menos hepatotóxicas):

- **Fase inicial:** 6 meses de S, E, Levofloxacina (Lfx) y Cicloserina (Cs)
- **Fase de continuación:** 18 meses de E, L fx y Cs.

Si la situación clínica lo permite, debe intentarse administrarse R y/o H, lo cual permite acortar el régimen. Se recomienda consultar a un experto en TB para tratar pacientes con enfermedad hepática avanzada o inestable.

Realizar un monitoreo clínico y exámenes de función hepática a todos los pacientes con enfermedad hepática preexistente durante el tratamiento. Se recomienda que estos pacientes sean derivados a un centro especializado.

**Insuficiencia renal:** A todos los pacientes con enfermedad renal se les debe solicitar un clearance (aclaramiento) de creatinina de 24 horas.

En pacientes que se encuentren en diálisis, dar el tratamiento al terminar cada sesión de diálisis. La H y la R son metabolizadas por el hígado y se eliminan por vía biliar, por lo que pueden administrarse a las dosis e intervalos habituales en los pacientes con insuficiencia renal grave. La Z también es metabolizada por el hígado, pero sus metabolitos pueden acumularse en pacientes con insuficiencia renal avanzada (con un clearance menor de 30 ml/min) o con hemodiálisis; en esos casos la frecuencia de la Z no debe ser diaria sino trisemanal, a dosis de 25 mg/kg. El esquema sería 2HRZ3/6HR.

El E es excretado por el riñón, ajustar la dosis según clearance. La S debería ser evitada en pacientes con falla renal, por riesgo aumentado de nefro y ototoxicidad. Si la S debe ser usada, la dosis es de 15 mg/kg, 2 o 3 veces por semana, máximo 1 gramo por dosis, y de ser posible, controlar los niveles séricos.

Se recomienda que estos pacientes sean derivados a un centro especializado.

## Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFAS)

Se debe realizar un seguimiento clínico con el fin de detectar y manejar en forma oportuna efectos adversos a la medicación. Lo primero que hay que descartar es que las manifestaciones se deban a algún cuadro intercurrente.

Las RAFAS se clasifican en:

- ▶ menores, en las que normalmente no es necesario suspender el tratamiento antiTB
- ▶ mayores, que generalmente requieren la suspensión del tratamiento antiTB. Son aquellas que ponen en riesgo de vida, requieren hospitalización, pueden dejar secuelas y provocar daño fetal.

Todos los pacientes deben recibir información para identificar posibles efectos adversos al iniciar el tratamiento para detectar y manejar precozmente posibles reacciones adversas.

Se debe consultar a un experto en TB para el manejo de estos casos, así como también ante situaciones que requieran regímenes alternativos

Los efectos adversos deben ser notificados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG).

**Tabla N° 3. Manejo de RAFA menores**

Efectos adversos	Fármaco/s probablemente	Conducta
Anorexia, náuseas, dolor abdominal	Z, R, H, E	Dar las drogas con comidas o antes e acostarse. Si los síntomas persisten o empeoran, o tiene vómitos persistentes o cualquier signo de sangrado, considerar efecto adverso mayor.
Dolores articulares	Z,H	Dar aspirina, AINES o Paracetamol
Neuropatía periférica	H	Dar piridoxina 100 -200 mg/día
Sonolencia o insomnio, cefalea, ansiedad, euforia	H	Tranquilizar al paciente. Dar la medicación antes de acostarse.
Orina anarajanda/ colorada	R	Tranquilizar al paciente/ explicar
Hiperuricemia sin síntomas	Z	Dar dieta hipopurínica
Hiperuricemia con síntomas	Z	Suspender la Z. reiniciar esquema sin Z. Dar tratamiento específico de gota

**Tabla N° 4. Manejo de RAFA mayores**  
Se debe consultar a centros especializados

<b>Efectos adversos</b>	<b>Fármaco/s probablemente responsable/s</b>	<b>Conducta</b>
Exantema cutáneo o hipersensibilidad de moderada a grave	R, H,Z, E,S	Suspender tratamiento, reintroducir medicamentos de a uno una vez resuelto el cuadro. Cambiar el esquema en casos reincidentes o graves.
Hipoacusia, acúfenos, vértigo, nistagmus	S	Suspender S, reiniciar esquema sin S
Hepatotoxicidad	Z,H,R	Suspender tratamiento. Una vez resuelto el cuadro, reintroducir los fármacos de a uno por vez, controlando la función hepática
Psicosis, crisis convulsiva, encefalopatía tóxica o coma	H	Suspender H, reiniciar esquema sin H
Neuritis óptica	E	Suspender E, reiniciar esquema sin E
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitosis, vasculitis	R	Suspender R, reiniciar esquema sin R
Nefritis intersticial. Insuficiencia renal aguda	R	Suspender R, reiniciar esquema sin R

# 1 | Casos Clínicos

## Caso clínico 1

### Carlos 45 años

Usted trabaja en un centro de salud y recibe a Carlos que consulta por presentar tos de 2 meses de evolución. Es maestro de tercer grado en el colegio del barrio. Casado con Beatriz de 46 años y tiene tres hijos: Juana de 21 años, Pedro de 17 y Ana de 13 años. Todos viven en la misma casa. Está preocupado porque no puede descansar bien. Su hijo Pedro ha comenzado con tos hace unos días. Carlos no toma actualmente ninguna medicación y no presenta otros problemas de salud.

**1er paso:** Defina los problemas de salud que el paciente presenta en esta consulta.

.....

A parte de los síntomas que Carlos refiere ¿Sobre qué otros datos interrogaría?

.....

¿Cómo realizaría el examen físico de Carlos?

.....

¿Qué estudios complementarios le solicita? Justifique su respuesta en cada caso.

.....

**2do paso:** ¿Cuáles serían sus objetivos terapéuticos con este paciente?

.....

**El resultado de los estudios son los siguientes:**

a) La PT es de 11 mm. ¿Cómo interpreta este resultado?

.....

b) El resultado de la baciloscopia: positivo ++ ¿Cómo lo interpreta y que conducta tomaría?

.....

**3er paso:** ¿Qué conducta terapéutica adopta? ¿Qué conducta toma con la familia de Carlos y con sus contactos en el ámbito escolar?

.....

¿Qué conducta toma con Pedro ante la siguiente situación? Pedro le comenta que tiene tos y sudoración nocturna. No bajó de peso. Presenta una PPD de 10 mm y baciloscopia negativa. Radiografía de tórax: sin hallazgos significativos

.....

.....  
**4to paso:** Realice la prescripción. Justifique la respuesta.

.....  
**5to paso:** ¿Qué indicaciones le daría al paciente?

.....  
**6to paso:** ¿Cómo va a realizar el seguimiento del tratamiento? ¿Cuándo vuelve a solicitar una nueva baciloscopía?

.....  
Durante el segundo mes de tratamiento, Carlos refiere molestias abdominales y sensación nauseosa. Le solicita transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP). El resultado es el siguiente: TGO: 98 UI/l (VN hasta 35 UI/L); TGP: 110 UI/L (VN hasta 45 UI/l). Resto del laboratorio sin alteraciones. ¿Cómo interpreta estos valores?

.....  
¿Qué evaluaría en la anamnesis y examen físico?

.....  
¿Cuál fármaco puede producir esta reacción adversa?

.....  
¿Qué conducta toma?

## Caso Clínico 2

### Claudia 29 años

Hace 3 meses dejó el tratamiento antituberculoso que le habían indicado, la modalidad del tratamiento fue autoadministrado. Refiere que cumplió 2 meses pero como tenía náuseas lo suspendió. Su familia nunca realizó el rastreo para TB. Al interrogatorio dice que empezó nuevamente con tos, sudoración nocturna y que bajó de peso; desde hace una semana le está costando respirar. Es ama de casa vive con su esposo y dos hijos de 2 y 7 años. Al examen físico presenta: Temperatura 38.1°C, FR 20 por minuto, TA 120/70mmHg, auscultación respiratoria con hipoventilación en campo inferior y medio derecho y columna mate a la percusión.

**1er paso:** Defina los problemas de salud que la paciente presenta en esta consulta

Con la semiología que presenta Claudia ¿El seguimiento puede ser ambulatorio?

.....  
.....

¿Qué estudios complementarios solicita? Justifique su respuesta en cada caso

.....  
.....

**2do paso:** ¿Cuáles serían sus objetivos terapéuticos con esta paciente?

.....  
.....

**3er paso:** ¿Qué conducta terapéutica adopta para conseguir los mismos? ¿Qué conducta toma con la familia de Claudia?

.....  
.....

Hija de 2 años: no presenta cicatriz y su mamá no encuentra el carnet de vacunación.

.....  
.....

**4to paso:** Realice la prescripción. ¿Qué modalidad de tratamiento indica? Justifique la respuesta.

.....  
.....

**5to paso:** ¿Qué indicaciones le daría al paciente?

.....  
.....

**6to paso:** ¿Cómo va a realizar el seguimiento del tratamiento?

.....  
.....

A los dos meses de haber reanudado el tratamiento Claudia concurre a un control y comenta que hace una semana comenzó con parestesias y con sensación de quemazón en los miembros inferiores. ¿Qué manifestación adversa presenta Claudia?

.....  
.....

¿Qué fármaco se encuentra asociado a esta reacción adversa?

.....  
.....

¿Cómo notifica esta reacción adversa?

.....  
.....



### Caso Clínico 3

#### Martín, 42 años

Concurre al centro de salud porque su compañero de trabajo comenzó tratamiento para TB. Martín trabaja en una oficina y comparte 8 horas diarias con su compañero. No presenta tos ni catarro, pero sí mucho cansancio. Vive solo.

**1er paso:** Defina los problemas de salud que la paciente presenta en esta consulta.

.....  
.....

¿Sobre qué otros datos interrogaría?

.....  
.....

¿Qué estudios complementarios solicita? Justifique su respuesta en cada caso.

.....  
.....

**2do paso:** ¿Cuáles serían sus objetivos terapéuticos con este paciente?

.....  
.....

¿Cómo realizó la lectura de la PT que dio como resultado 11 mm? ¿Cómo interpreta este resultado?

.....  
.....

El resultado de la baciloscopía: positivo ++ ¿Cómo lo interpreta y que conducta tomaría?

.....  
.....

**3er paso:** ¿Qué conducta terapéutica adopta?

.....  
.....

**4to paso:** Realice la prescripción.

.....  
.....

**5to paso:** De instrucciones al paciente. ¿Qué consejos y qué información le da?

.....  
.....

**6to paso:** ¿Cómo va a realizar el seguimiento del tratamiento? ¿Cuándo vuelve a solicitar una nueva baciloscopía?

.....  
.....



*Usted ha finalizado el fascículo 10, continúe con el 11 !!*

## ► Bibliografía

*Para este fascículo se utilizó de referencia la publicación Enfermedades infecciosas tuberculosis. Diagnóstico de Tuberculosis. Guía para el Equipo de Salud. 3. Ministerio de Salud. 2009. Ministerio de Salud de La Nación*

1. OMS. Centro de prensa. Tuberculosis. Nota Descriptiva. Octubre 2017
2. OMS. Centro de prensa. Tuberculosis. Nota Descriptiva. Octubre 2017
3. Enfermedades infecciosas tuberculosis. Diagnóstico de Tuberculosis. Guía para el Equipo de Salud. 3. Ministerio de Salud. 2009.
4. Beth Potter, M.D., and Kirstein Rindfleisch M.D University of Wisconsin Medical School, Madison, W consin. Am FamPhysician.2005;1;72(11):2225- 2232.
5. Management of Active Tuberculosis. Am Fam Physician.2005Dec1;72(11):2225-2232.
6. Control de la tuberculosis, Normas técnicas, 4ta Edición; 2013
7. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Prueba MTB/RIF Xpert® para la tuberculosis pulmonar y la resistencia a rifampicina en adultos. Publicado Enero 2014
8. Sospeche y confirme Tuberculosis. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Dr. Emilio Coni. ANLIS- Dr.CarlosMalbrán. Módulo 1.2010
9. Enfermedades infecciosas tuberculosis. Diagnóstico de tuberculosis. Guía para el Equipo de Salud. 3. Ministerio de Salud. 2009
10. Programa Nacional de Control de la tuberculosis, Normas técnicas, 4ta Edición;2013
11. Programa Nacional de control de la Tuberculosis. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias- Dr. Emilio Coni. ANLIS - Dr. Carlos G. Malbrán. Normas Técnicas 2013
12. Kimon C Zachery. Tuberculosis transmission and control.Nov 2014

## ► Bibliografía de referencia

Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales (Implementing the end TB strategy: the essentials). Organización Mundial de la Salud, 2016.

Patricio Vallejo, Juan Carlos Rodríguez, Andrea Searle y Victorino Farga. Rev. chil. enferm. respir. vol.31 no.2 Santiago jun. 2015. Ensayo Xpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis

## ► Tema: Tuberculosis

### **Autor**

Médico especialista en Clínica Médica y Medicina Familiar.  
Director del Departamento de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires.  
Subsecretario de Atención Primaria Ambulatoria y Comunitaria del Ministerio de Salud del GCABA.

### **Actualización 2018**

Romina Gaglio. Médica. Especialista en Medicina Familiar y General.

### **Revisión 2018**

Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Ministerio de Salud de La Nación.

---

#### ► Coordinación Editorial 2018

Romina Gaglio. Médica. Especialista en Medicina Familiar y General.

#### ► Responsable Editorial 2018

Lic. Leandro de la Mota.

Cobertura Universal de Salud – Medicamentos. Coordinación General

Lic. Cristina Ratto

Licenciada en Educación. Cobertura Universal de Salud – Medicamentos

#### ► Diseño

Alsina María Teresa / couvic

República Argentina   
**salud.gob.ar**

Av. 9 de Julio 1925. Buenos Aires. Argentina



Ministerio de Salud  
Presidencia de la Nación