

NORMAS INTERNACIONALES PARA LA

Asistencia Antituberculosa

DIAGNÓSTICO TRATAMIENTO SALUD PÚBLICA



Preparado por la Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica (CAAT)



Socios de la CAAT:



Financiado por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (AID)



Avales:

Consúltense la lista actualizada de avales en el sitio web del Centro Francis J. Curry contra la Tuberculosis, en <http://www.nationaltbcenter.edu/international/> o en el sitio web de la Alianza Alto a la Tuberculosis en <http://www.stoptb.org/>.

Cláusula de descargo de responsabilidad:

La información suministrada en este documento no es información oficial del Gobierno de los Estados Unidos ni representa los criterios ni las posiciones de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional ni del Gobierno de los Estados Unidos.

Cita sugerida:

Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica. *Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa (NIAA)*. La Haya: Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica, 2006.

Información de contacto:

Philip C. Hopewell, MD
Universidad de California, San Francisco
San Francisco General Hospital
San Francisco, CA 94110, Estados Unidos
Correo electrónico: phopewell@medsfgh.ucsf.edu

Índice

Agradecimientos	2
Lista de Abreviaturas.....	4
Resumen.....	5
Introducción.....	11
Normas para el Diagnóstico.....	17
Normas para el Tratamiento	29
Normas para las Responsabilidades de Salud Pública	47
Necesidades de Investigación	51
Referencias.....	55

Agradecimientos

La formulación de las *Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa (NIAA)* fue supervisada por un comité directivo cuyos miembros fueron elegidos para representar las perspectivas pertinentes a la asistencia y el control de la tuberculosis. Estos son los miembros del comité directivo y las áreas que representan:

- **Edith Alarcón** (organismo técnico internacional, ONG, enfermera)
 - **R. V. Asokan** (sociedad profesional)
 - **Jaap Broekmans** (organismo técnico internacional, ONG)
 - **José Caminero** (institución académica, proveedor de atención)
 - **Kenneth Castro** (director del programa nacional contra la tuberculosis)
 - **Lakbir Singh Chauhan** (director del programa nacional contra la tuberculosis)
 - **David Coetzee** (proveedor de asistencia contra la tuberculosis y la infección por el VIH)
 - **Sandra Dudereva** (estudiante de medicina)
 - **Saidi Egwaga** (director del programa nacional contra la tuberculosis)
 - **Paula Fujiwara** (organismo técnico internacional, ONG)
 - **Robert Gie** (pediatra, proveedor de atención)
 - **Case Gordon** (activista en pro de los pacientes)
 - **Philip Hopewell, copresidente** (sociedad profesional, institución académica, proveedor de atención)
 - **Umesh Laloo** (institución académica, proveedor de atención)
 - **Dermot Maher** (control mundial de la tuberculosis)
 - **G. B. Migliori** (sociedad profesional)
 - **Richard O'Brien** (obtención de nuevas herramientas, fundación privada)
 - **Mario Raviglione, copresidente** (control mundial de la tuberculosis)
 - **D'Arcy Richardson** (organismo financiador, enfermera)
 - **Papa Salif Sow** (proveedor de atención contra la infección por el VIH)
 - **Thelma Tupasi** (tuberculosis polifarmacorresistente, sector privado, proveedora de atención)
 - **Mukund Uplekar** (control mundial de la tuberculosis)
 - **Diana Weil** (control mundial de la tuberculosis)
 - **Charles Wells** (organismo técnico, programa nacional contra la tuberculosis)
 - **Karin Weyer** (laboratorio)
 - **Wang Xie Xiu** (organismo nacional de salud pública)
-
- **Madhukar Pai** (Universidad de California, San Francisco y Berkeley) proporcionó personal científico.
 - **Fran Du Melle** (Sociedad Estadounidense de Medicina Torácica) dotó de personal administrativo y coordinó el proyecto.

En efecto, ambos actuaron como miembros del comité, y asimismo proporcionaron una inestimable asistencia administrativa y científica.

Además del comité, muchas personas han examinado el documento y han hecho aportes valiosos. Los copresidentes consideraron seriamente todas las observaciones que recibieron, aunque no todas se incorporaron en el documento.

Las siguientes personas hicieron observaciones fundamentales sobre uno o varios borradores de las *NIAA* que se han tenido en cuenta en el documento final. La inclusión de sus nombres no implica su aprobación del documento final.

- **Christian Auer**
- **Mohammed Abdel Aziz**
- **Susan Bacheller**
- **Jane Carter**
- **Richard Chaisson**
- **Daniel Chin**
- **Tin Maung Cho**
- **David Cohn**
- **Pierpaolo de Colombani**
- **Francis Drobniowski**
- **Mirtha Del Granado**
- **Don Enarson**
- **Asma El Sony**
- **Anne Fanning**
- **Chris Green**
- **Mark Harrington**
- **Myriam Henkens**
- **Michael Iademarco**
- **Kitty Lambregts**
- **Mohammad Reza Masjedi**
- **Thomas Moulding**
- **PR Narayanan**
- **Jintana Ngamvithayapong-Yanai**
- **Hans L. Rieder**
- **S. Bertel Squire**
- **Roberto Tapia**
- **Ted Torfoss**
- **Francis Varaine**
- **Kai Vink**

Lista de Abreviaturas

AID	Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional
AIEPI	atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia
ATS	Sociedad Estadounidense de Medicina Torácica
CAAT	Coalición Antituberculosa para la Asistencia Técnica
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CDF	combinación de dosis fijas
CIM	concentración inhibitoria mínima
DOTS	estrategia internacionalmente recomendada para el tratamiento de la tuberculosis
EMB	etambutol
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
IC	intervalo de confianza
IDSA	Sociedad de Infectología de los Estados Unidos
IMAAI	atención integrada de las enfermedades en adolescentes y adultos
INH	isoniazida
ITBL	infección tuberculosa latente
ITS	infección de transmisión sexual
IUATLD	Unión Internacional contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias (la Unión)
KNCV	Fundación Real de los Países Bajos contra la Tuberculosis
NAAT	prueba de amplificación del ácido nucleico
NIAA	Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNT	programa nacional de control de la tuberculosis
PSF	pruebas de sensibilidad a fármacos
PZA	pirazinamida
RIF	rifampicina
RR	razón de riesgos
TARSA	tratamiento antirretrovírico sumamente activo
TB	tuberculosis
TOD	tratamiento observado directamente
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
ZN	tinción de Ziehl-Neelsen

Resumen



Las Normas tienen por objeto facilitar la participación eficaz de todos los proveedores de atención a la hora de brindar una asistencia de gran calidad a los pacientes de cualquier edad que padezcan cualquier forma de tuberculosis.

La finalidad de las *Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa (NIAA)* es describir un nivel asistencial ampliamente aceptado que todos los profesionales, tanto públicos como privados, intentarán lograr cuando traten a los pacientes que sufran tuberculosis o se sospeche que puedan padecerla. Las *Normas* pretenden facilitar la participación eficaz de todos los proveedores de atención en la prestación de asistencia de gran calidad a pacientes de cualquier edad, incluidos los que presentan baciloscopia positiva en el esputo, baciloscopia negativa en el esputo y tuberculosis extrapulmonar, tuberculosis causada por microorganismos del complejo de *Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis)* farmacorresistente y tuberculosis combinada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los principios básicos de la asistencia a las personas que padecen tuberculosis, o se sospecha que puedan sufrirla, son los mismos en todo el mundo: se debe establecer un diagnóstico con prontitud y exactitud; se han de utilizar pautas de tratamiento normalizadas, de eficacia comprobada, con apoyo y supervisión del tratamiento adecuados; se vigilará la respuesta al tratamiento; y deben asumirse las responsabilidades de salud pública esenciales. El diagnóstico temprano y certero y el tratamiento eficaz no sólo son esenciales para una buena asistencia a los pacien-

tes, sino que son los elementos clave en la respuesta de salud pública a la tuberculosis y la piedra angular del control de la tuberculosis. Por lo tanto, todos los proveedores que emprendan la evaluación y el tratamiento de los pacientes tuberculosos deben reconocer que no sólo están prestando asistencia a una persona, sino que están asumiendo una importante función de salud pública que implica un gran nivel de responsabilidad ante la comunidad y ante cada paciente.

Aunque los proveedores de los programas gubernamentales contra la tuberculosis no están exentos del cumplimiento de las *Normas*, el principal público destinatario son los proveedores no relacionados con dichos programas. Sin embargo, cabe destacar que pueden precisarse programas nacionales y locales de control de la tuberculosis para la elaboración de políticas y procedimientos que permitan que los proveedores no relacionados con los programas cumplan las *Normas*. Quizá sean necesarias tales adaptaciones, por ejemplo, para facilitar la supervisión de los tratamientos y las investigaciones de los contactos.

Además de los proveedores de asistencia sanitaria y los programas gubernamentales contra la tuberculosis, tanto los pacientes como las comunidades forman parte de la audiencia prevista. Los pacientes son cada vez más conscientes y esperan que la asistencia alcance un nivel alto, según se describe en la *Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa*. Tener normas generalmente acordadas facultará a los pacientes para que evalúen la calidad de la asistencia que están recibiendo. La buena asistencia a las personas aquejadas de tuberculosis también es para mayor beneficio de la comunidad.

Las *Normas* tienen por objeto ser complementarias de las políticas locales y nacionales de control de la tuberculosis que son coherentes con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No se pretende que reemplacen las directrices locales y se redactaron para tener en cuenta las diferencias locales en la práctica. Se centran en la contribución al control de la tuberculosis en la población que tiene una buena atención clínica a cada paciente que sufra tuberculosis o se sospeche que la padezca. Una estrategia equilibrada que haga hincapié tanto en la asistencia a cada paciente como en los principios de salud pública del control de enfermedades es esencial para reducir el sufrimiento y las pérdidas económicas que ocasiona la tuberculosis.

Las *Normas* deben considerarse un documento vivo que se revisará a medida que cambien la tecnología, los recursos y las circunstancias. Como se ha indicado, las *Normas* se presentan en el contexto de lo que en general se considera factible hoy en día o en un futuro próximo.

También se pretende que las *Normas* sirvan de acompañamiento y apoyo de la *Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa*, que se ha redactado junto con las *Normas*. La *Carta* especifica los derechos y las responsabilidades de los pacientes y servirá de conjunto de normas desde el punto de vista del paciente, definiendo lo que el paciente debe esperar del proveedor y lo que el proveedor ha de esperar del paciente.

Normas para el Diagnóstico

Norma 1. Se debe hacer una evaluación de la tuberculosis en todas las personas que presenten tos productiva inexplicable durante dos o tres semanas.

Norma 2. En todos los pacientes (adultos, adolescentes y niños que sean capaces de producir esputo) en los que se sospeche una tuberculosis pulmonar se obtendrán al menos dos, y preferiblemente tres, muestras de esputo para su examen microscópico. Cuando sea posible, se obtendrá al menos una muestra a primera hora de la mañana.

Norma 3. En todos los pacientes (adultos, adolescentes y niños) en los que se sospeche una tuberculosis extrapulmonar, se obtendrán muestras apropiadas de las partes anatómicas presuntamente afectadas para realizar un examen microscópico y, cuando se disponga de instalaciones y recursos, para su cultivo y examen histopatológico.

Norma 4. Se obtendrán muestras de esputo de todas las personas cuya radiografía de tórax presenten signos indicativos de tuberculosis, y se remitirán para su examen microbiológico.

Norma 5. El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia de esputo negativa se basará en los siguientes criterios: al menos tres baciloscopias de esputo negativas (incluida al menos una muestra obtenida a primera hora de la mañana); datos en la radiografía de tórax compatibles con la tuberculosis; y ausencia de respuesta a una prueba con antimicrobianos de amplio espectro. (NOTA: Se evitarán las fluoroquinolonas, dado que son activas contra el complejo de *M. tuberculosis* y, por lo tanto, pueden causar una mejoría tran-

sitoria en las personas que padecen tuberculosis.) En el caso de tales pacientes, si se dispusiera de medios para realizar cultivos, se obtendrán muestras de esputo para su cultivo. En las personas infectadas por el VIH o que se sospeche que puedan estarlo, se acelerará la evaluación diagnóstica.

Norma 6. El diagnóstico de tuberculosis intratorácica (es decir, pulmonar, pleural y mediastínica o de los ganglios linfáticos hiliares) en los niños sintomáticos con baciloscopia de esputo negativa debe basarse en el hallazgo de anomalías en la radiografía de tórax que sean compatibles con la tuberculosis y de antecedentes de exposición a un caso infeccioso o bien pruebas de infección tuberculosa (prueba de la tuberculina positiva o análisis de liberación de interferón gamma). Si se dispusiera de instalaciones para el cultivo, se obtendrán de tales pacientes muestras de esputo (por expectoración, lavado gástrico o estimulación del esputo) para el cultivo.

Normas para el Tratamiento

Norma 7. Cualquier profesional que trate a un paciente que padezca tuberculosis está asumiendo una importante responsabilidad de salud pública. Para cumplir con esta responsabilidad, el profesional no sólo debe prescribir una pauta apropiada, sino que además debe ser capaz de evaluar el cumplimiento de la pauta terapéutica por parte del paciente y abordar el cumplimiento deficiente cuando tenga lugar. De este modo, el proveedor podrá velar por el cumplimiento de la pauta hasta que finalice el tratamiento.

Norma 8. 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 en la que se empleen fármacos de biodisponibilidad conocida. La fase inicial consistirá en dos meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La fase de continuación preferida consta de isoniazida y rifampicina administradas durante cuatro meses. Una pauta alternativa de la fase de continuación que puede usarse cuando no es posible evaluar el cumplimiento consiste en isoniazida y etambutol administrados durante seis meses; sin embargo, se asocia a una mayor tasa de fracasos y recaídas, especialmente en los pacientes con infección por el VIH.

Las dosis de los fármacos antituberculosos utilizados se ajustarán a las recomendaciones internacionales. Las combinaciones de dosis fijas de dos fármacos (isoniazida y rifampicina), tres fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) y cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) son sumamente recomendadas, especialmente cuando no se observa la ingestión de los medicamentos.

Norma 9. Para fomentar y evaluar el cumplimiento terapéutico, se desarrollará con todos los pacientes una estrategia centrada en el paciente para la administración del tratamiento farmacológico y basada en las necesidades del paciente

y en el respeto mutuo entre el paciente y el proveedor. La supervisión y el apoyo atenderán a las cuestiones de género, serán específicos de cada edad, y recurrirán a una amplia gama de intervenciones recomendadas y de servicios de apoyo disponibles, incluidas la orientación y la educación de los pacientes. Un elemento fundamental de la estrategia centrada en el paciente es el uso de medidas para evaluar y promover el cumplimiento de la pauta de tratamiento y para hacer frente al cumplimiento deficiente cuando se produzca. Estas medidas deben adaptarse a las circunstancias de cada paciente y deben ser mutuamente aceptables para el paciente y el proveedor. Tales medidas pueden incluir la observación directa de la ingestión de los medicamentos (tratamiento observado directamente [TOD]) mediante un defensor del tratamiento que sea aceptable para el paciente y para el sistema de salud y responsable ante ellos.

Norma 10. Se vigilará a todos los pacientes para detectar la respuesta al tratamiento, que se determina mejor en pacientes con tuberculosis pulmonar mediante la microscopía de seguimiento del frotis de esputo (dos muestras) al menos en el momento de la finalización de la fase inicial del tratamiento (dos meses), a los cinco meses y al final del tratamiento. Los pacientes que tengan frotis positivos durante el quinto mes del tratamiento deben considerarse fracasos terapéuticos y se modificará adecuadamente el tratamiento. (Véanse las Normas 14 y 15.) En los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y en los niños, la respuesta al tratamiento se evalúa mejor clínicamente.

Los exámenes radiográficos de seguimiento son generalmente innecesarios y podrían inducir a error.

Norma 11. Se llevará un registro escrito de todos los medicamentos administrados, la respuesta bacteriológica y las reacciones adversas de todos los pacientes.

Norma 12. En las zonas con gran prevalencia de infección por el VIH en la población general y donde es probable que coexistan la tuberculosis y la infección por el VIH, la orientación y las pruebas de detección del VIH se indican para todos los pacientes tuberculosos como parte de su atención habitual. En las zonas con menores tasas de prevalencia del VIH, la orientación y las pruebas de detección del VIH están indicadas para los pacientes tuberculosos con síntomas o signos de afecciones relacionadas con la infección por el VIH y en los pacientes tuberculosos que tengan antecedentes evocadores de alto riesgo de exposición al VIH.

Norma 13. Se evaluará a todos los pacientes tuberculosos e infección por el VIH para determinar si el tratamiento antirretrovírico está indicado durante el tratamiento antituberculoso. Se harán los arreglos apropiados para el acceso a los medicamentos antirretrovíricos en el caso de los pacientes que reúnan las indicaciones para el tratamiento. Dada la complejidad de la administración concurrente del tratamiento antituberculoso y del tratamiento antirretrovírico, se recomienda consultar con un médico que sea experto en este campo antes de iniciar el tratamiento concomitante para la tuberculosis y la infección

por el VIH, independientemente de cuál enfermedad haya aparecido primero. Sin embargo, no debe retrasarse el inicio del tratamiento antituberculoso. Los pacientes tuberculosos e infección por el VIH también deben recibir cotrimoxazol como profilaxis de otras infecciones.

Norma 14. En todos los pacientes se hará una evaluación de la probabilidad de farmacorresistencia, basada en los antecedentes del tratamiento previo, la exposición a un posible caso original que tenga microorganismos farmacorresistentes y la prevalencia de farmacorresistencia en la comunidad. Se evaluará siempre la posible farmacorresistencia en los pacientes que no hayan respondido al tratamiento y en los casos crónicos. En el caso de pacientes en los que se considere probable la farmacorresistencia, se realizarán con prontitud un cultivo y pruebas de sensibilidad a antibióticos para la isoniazida, la rifampicina y el etambutol.

Norma 15. Los pacientes tuberculosos causada por microorganismos farmacorresistentes (especialmente los polifarmacorresistente deben ser tratados con pautas especializadas que contengan medicamentos antituberculosos de segunda línea. Se usarán al menos cuatro fármacos a los que sean sensibles los microorganismos (o se sospeche que lo son), y se administrará tratamiento al menos durante 18 meses. Se requieren medidas centradas en el paciente para garantizar el cumplimiento terapéutico. Se realizará una consulta con un proveedor experimentado en el tratamiento de pacientes tuberculosos polifarmacorresistente.

Normas para las Responsabilidades de Salud Pública

Norma 16. Todos los proveedores de atención a los pacientes tuberculosos deben comprobar que las personas (especialmente los niños menores de 5 años y las personas con infección por el VIH) que estén en estrecho contacto con pacientes que tengan tuberculosis infecciosa sean evaluadas y tratadas de acuerdo con las recomendaciones internacionales. En los niños menores de 5 años de edad y las personas con infección por el VIH que hayan estado en contacto con un caso infeccioso, se hará una evaluación de la infección latente por *M. tuberculosis* y de la tuberculosis activa.

Norma 17. Todos los proveedores deben notificar tanto los nuevos casos de tuberculosis como los casos de retratamiento, así como los resultados del tratamiento, a las autoridades locales de salud pública, de conformidad con los requisitos legales y las políticas aplicables.

Necesidades de Investigación

Como parte del proceso de elaboración de las *NIAA*, se identificaron varias áreas clave que requieren investigación adicional. Las revisiones sistemáticas y los estudios de investigación (algunos de los cuales se están llevando a cabo actualmente) en estas áreas son fundamentales para generar datos científicos que apoyen una asistencia y un control de la tuberculosis que sean racionales y se basen en datos probatorios. La investigación en estas áreas operativas y clínicas sirve para complementar los esfuerzos continuos centrados en la creación de nuevas herramientas para el control de la tuberculosis.

Introducción



Todos los proveedores que emprendan la evaluación y el tratamiento de los pacientes tuberculosos deben reconocer que no sólo están prestando asistencia a un individuo, sino que están asumiendo una importante función de salud pública.

Finalidad

La finalidad de las *Normas Internacionales para la Asistencia Antituberculosa (NIAA)* es describir un nivel asistencial ampliamente aceptado que todos los profesionales, públicos y privados, intentarán conseguir cuando traten a pacientes que tengan tuberculosis o se sospeche que la padecen. Las *Normas* pretenden facilitar la participación eficaz de todos los proveedores de atención a la hora de prestar asistencia de gran calidad a pacientes de todas las edades, incluidos aquellos con baciloscopia positiva en el esputo, con baciloscopia negativa en el esputo y tuberculosis extrapulmonar, tuberculosis causada por microorganismos farmacorresistentes del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) y tuberculosis combinada con infección por el VIH. Un estándar asistencial alto es esencial

para recuperar la salud de los individuos con tuberculosis, para prevenir la enfermedad en sus familiares y otras personas con las que hayan entrado en contacto y para proteger la salud de las comunidades.¹ La asistencia inferior al estándar conllevará malos resultados en los pacientes, infecciosidad continua con transmisión de *M. tuberculosis* a la familia y a otros miembros de la comunidad, así como la generación y propagación de la farmacorresistencia. Por estas razones, la atención inferior al estándar no es aceptable.

Las normas de este documento se diferencian de las directrices existentes en que las normas presentan lo que debe hacerse, mientras que las directrices describen cómo se llevarán a cabo las acciones. Las normas aportan la posible base de la asistencia; las directrices proporcionan el marco de toda la estructura asistencial. Por lo tanto, directrices y normas son complementarias. Una norma no proporciona una pauta específica sobre el tratamiento de la enfermedad, sino un principio o un conjunto de principios que pueden aplicarse en casi todas las situaciones. En general, no es preciso adaptar las normas a las circunstancias locales. Las directrices han de adaptarse a las condiciones locales. Además, una norma puede usarse como indicador de la idoneidad general de la atención de enfermedades con el que se pueden comparar las prácticas individuales o colectivas, mientras que se pretende que las directrices ayuden a los proveedores a tomar decisiones fundamentadas acerca de las intervenciones de salud apropiadas.²

Los principios asistenciales básicos referentes a las personas que padecen tuberculosis o se sospecha que puedan padecerla son los mismos en todo el mundo: se debe establecer el diagnóstico con prontitud y exactitud; se han de usar pautas terapéuticas normalizadas de eficacia probada, con el apoyo y la supervisión del tratamiento adecuados;

se ha de vigilar la respuesta al tratamiento; y deben asumirse las responsabilidades de salud pública esenciales. El diagnóstico temprano y certero y el tratamiento eficaz no sólo son esenciales para lograr una buena atención al paciente, sino que son elementos fundamentales en la respuesta de salud pública a la tuberculosis y constituyen la piedra angular del control de esta enfermedad. Por lo tanto, todos los proveedores que emprendan la evaluación y el tratamiento de los pacientes tuberculosos deben reconocer que no sólo están prestando asistencia a una persona, sino que están asumiendo una importante función de salud pública que implica un alto grado de responsabilidad ante la comunidad y ante cada paciente. La observancia de las Normas de este documento permitirá cumplir estas responsabilidades.

Audiencia

Las *Normas* se dirigen a todos los proveedores de asistencia sanitaria, privados y públicos, que atienden a las personas con tuberculosis confirmada o con síntomas y signos indicativos de esta enfermedad. En general, los proveedores de los programas gubernamentales contra la tuberculosis que siguen las directrices internacionales existentes cumplen las *Normas*. Sin embargo, en muchos casos (según se describe en el apartado “Justificación”), los médicos (privados y públicos) que no forman parte de un programa de control de la tuberculosis carecen de la orientación y la evaluación sistemática de los resultados que proporcionan los programas de control gubernamentales, y en general no cumplen las *Normas*. Por lo tanto, aunque los proveedores de los programas gubernamentales no están exentos del cumplimiento de las *Normas*, el principal público destinatario lo constituyen los proveedores no relacionados con los programas. Sin embargo, cabe destacar que pueden precisarse programas nacionales y locales de control de la tuberculosis para la elaboración de políticas y procedimientos que permitan que los proveedores no relacionados con los programas cumplan las *Normas*. Quizá sean necesarias tales adaptaciones, por ejemplo, para facilitar la supervisión de los tratamientos y las investigaciones de los contactos.

Además de los proveedores de asistencia sanitaria y los programas gubernamentales contra la tuberculosis, tanto los pacientes como las comunidades forman parte de la audiencia prevista. Los pacientes son cada vez más conscientes y esperan que la asistencia alcance un nivel alto, según se describe en la *Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa*. Tener normas generalmente acordadas facultará a los pacientes para que evalúen la calidad de la asistencia que están recibiendo. La buena asistencia a los individuos que sufren tuberculosis también es para mayor beneficio de la comunidad. Las contribuciones de las comunidades a la atención y el control de la tuberculosis son cada vez más importantes, pues aumentan la conciencia del público sobre la enfermedad, prestan apoyo al tratamiento, alientan el cumplimiento terapéutico, reducen el estigma asociado al hecho de tener tuberculosis y exigen que los proveedores de asistencia sanitaria de la comunidad presten un nivel alto de asistencia antituberculosa.³ La comunidad debe esperar que la asistencia antituberculosa alcance el nivel aceptado.

También se pretende que las Normas sirvan de acompañamiento y apoyo de la Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa.

Alcance

Las *Normas* abordan tres categorías de actividades: el diagnóstico, el tratamiento y las responsabilidades de salud pública de todos los proveedores. No se tratan las estrategias de prevención específicas, el desempeño de laboratorio ni las normas de personal. Se pretende que las *Normas* sean complementarias de las políticas locales y nacionales de control de la tuberculosis que son coherentes con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No está previsto que reemplacen las directrices locales y se redactaron para tener en cuenta las diferencias locales en la práctica. Se centran en la contribución al control de la tuberculosis en la población que presta una buena atención clínica a cada paciente que sufre tuberculosis o se sospecha que la padece. Una estrategia equilibrada que haga hincapié tanto en la asistencia a cada paciente como en los principios de salud pública del control de enfermedades es esencial para reducir el sufrimiento y las pérdidas económicas que ocasiona esta enfermedad.

Para satisfacer los requisitos de las *Normas*, serán necesarios enfoques y estrategias (directrices), determinados por las circunstancias y las prácticas locales y preparados en colaboración con las autoridades de salud pública locales y nacionales. Hay muchas situaciones en las que el nivel asistencial puede y debe ir más allá de lo que se especifica en las *Normas*. Las condiciones, las prácticas y los recursos locales también determinarán el grado alcanzable según los casos.

También se pretende que las *Normas* sirvan de acompañamiento y apoyo de la *Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa* (<http://www.worldcarecouncil.org>), que se ha redactado junto con las *NIAA*. La *Carta* especifica los derechos y las responsabilidades de los pacientes y servirá de conjunto de normas desde el punto de vista del paciente, definiendo lo que el paciente debe esperar del proveedor y lo que este ha de esperar del paciente.

Hay varias áreas fundamentales que no abordan las *Normas*. No debe considerarse que su exclusión indique que carecen de importancia, sino más bien que superan el alcance de este documento. Las *Normas* no abordan la preocupación sumamente importante por el acceso general a la asistencia. Obviamente, si no se dispone de asistencia alguna, la calidad asistencial no es pertinente. Además, hay muchos factores que impiden el acceso aun cuando se disponga de asistencia: la pobreza, la discriminación de género, los estigmas y la geografía destacan entre los factores que suponen un obstáculo para las personas que buscan o reciben atención. Además, si los residentes de una zona dada notan que la calidad de atención prestada por los establecimientos locales es inferior al estándar, no buscarán asistencia allí. Esta percepción de la calidad es un componente sobre el acceso que se abordará al adherirse a las *Normas*.¹

Las *Normas* tampoco abordan la necesidad de disponer de un programa gubernamental de control de la tuberculosis que sea sólido y eficaz. Los requisitos de tales programas se describen en varias recomendaciones internacionales de la OMS, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias. Contar con un programa de control eficaz al nivel nacional o local con nexos con los proveedores no relacionados con los programas permite la comunicación bidireccional de información que incluye

la notificación de casos, la interconsulta, la derivación de pacientes, la provisión de medicamentos o servicios como la supervisión o el apoyo del tratamiento para los pacientes privados y la evaluación de los contactos. Además, el programa puede ser la única fuente de servicios de laboratorio para el sector privado.

Al dispensar atención a los pacientes tuberculosos o que se sospeche que puedan padecer la enfermedad, los clínicos y las personas responsables de los establecimientos sanitarios deben adoptar medidas que reduzcan el potencial de transmisión de *M. tuberculosis* a los trabajadores de salud y a otros pacientes, siguiendo las directrices locales, nacionales o internacionales para el control de infecciones. Esto es especialmente cierto en zonas o poblaciones específicas con alta prevalencia de infección por el VIH. Se encuentran recomendaciones detalladas en las OMS *Guidelines for Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings* [Directrices de la OMS para la Prevención de la Tuberculosis en los Establecimientos de Asistencia Sanitaria en Entornos con Recursos Limitados], y las directrices actualizadas de los CDC para la prevención de la transmisión de *M. tuberculosis* en los entornos de atención de salud.^{4,5}

Las *Normas* deben considerarse un documento vivo que se revisará a medida que cambien la tecnología, los recursos y las circunstancias. Como se ha indicado, las *Normas* se presentan en el contexto de lo que en general se considera factible hoy en día o en un futuro próximo. Dentro de las *Normas*, pueden fijarse prioridades que fomenten cambios graduales apropiados. Por ejemplo, en lugar de esperar la aplicación plena e inmediata de todos los elementos de diagnóstico, deben establecerse prioridades basándose en las circunstancias y las capacidades locales. Continuando con este ejemplo, una vez que se disponga en todo el mundo de la baciloscopia de esputo de gran calidad, la primera actividad prioritaria a realizar sería llevar a cabo cultivos de esputo a las personas que se sospeche que padecen tuberculosis pero en las que el frotis de esputo es negativo, especialmente en las zonas de gran prevalencia de infección por el VIH. La segunda prioridad consistiría en realizar cultivos y pruebas de sensibilidad a fármacos en los pacientes con gran riesgo de sufrir tuberculosis causada por microorganismos farmacorresistentes. La tercera prioridad sería realizar cultivos a todas las personas con presunta tuberculosis. En algunos entornos, se debe llevar a cabo, como cuarta prioridad, una prueba de sensibilidad a fármacos de los aislados de *M. tuberculosis* obtenidos de pacientes que no responden a pautas terapéuticas normalizadas y, por último, de los aislados iniciales de todos los pacientes.

Justificación

Aunque en el último decenio ha habido progresos considerables en la elaboración y aplicación de las estrategias necesarias para el control eficaz de la tuberculosis, la enfermedad sigue siendo un enorme y creciente problema de salud a escala mundial.⁶⁻⁹ Un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis*, principalmente en los países en desarrollo, donde se da el 95% de los casos.⁸ Se calcula que en 2003 se produjeron unos 8,8 millones de casos nuevos de tuberculosis, de los que 3,9 millones tenían esputo con baciloscopia positiva y, por lo tanto, eran sumamente infecciosos.^{6,7} Sigue creciendo el número de casos de tuberculosis que se producen en todo el mundo cada año, aunque la velocidad de incremento se está reduciendo. En la Región de África de la OMS,

la tasa de casos de tuberculosis sigue aumentando, debido a la epidemia de la infección por el VIH en los países subsaharianos, así como a la deficiencia o ausencia de servicios de atención primaria en algunas partes de la Región.^{6,7} En Europa oriental, después de un decenio de aumentos, sólo recientemente las tasas de casos han alcanzado una meseta, atribuyéndose los aumentos al fracaso de la infraestructura de salud pública, la mayor pobreza y otros factores socioeconómicos, complicados aún más por la alta prevalencia de tuberculosis farmacorresistente.^{6,7,9} En muchos otros países, debido a la aplicación incompleta de medidas eficaces de atención y control, las tasas de casos de tuberculosis son estacionarias o bien descienden más lentamente de lo que sería previsible. Esto es especialmente cierto en el caso de grupos de alto riesgo, como las personas infectadas por el VIH, las personas sin hogar, los prisioneros y los inmigrantes recientes. La incapacidad de conseguir una reducción más rápida de la incidencia de tuberculosis se relaciona, al menos en parte, con el hecho de no lograr implicar completamente a los proveedores no relacionados con los programas de control de la tuberculosis en la prestación de una atención de gran calidad, en coordinación con los programas de control locales y nacionales.

Está ampliamente reconocido que muchos proveedores participan en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis.¹⁰⁻¹³ Los curanderos, los médicos generales y los especialistas, las enfermeras, el personal clínico, los médicos académicos, los profesionales no autorizados, los médicos dedicados a la práctica privada, los profesionales de la medicina alternativa y las organizaciones comunitarias, entre otros, desempeñan funciones en la asistencia antituberculosa, y por tanto en el control de la tuberculosis. Además, otros proveedores públicos—como los que trabajan en las prisiones, los hospitales del ejército u hospitales y establecimientos públicos—evalúan regularmente a las personas con presunta tuberculosis y tratan a los pacientes afectados por la enfermedad.

Poco se sabe acerca de la idoneidad de la asistencia prestada por los proveedores no relacionados con los programas, pero los datos provenientes de estudios realizados en muchas partes diferentes del mundo indican una gran variabilidad de la calidad de la asistencia antituberculosa, y la asistencia de baja calidad sigue obstaculizando los esfuerzos mundiales de control de la tuberculosis.¹¹ Una reciente evaluación de la situación mundial publicada por la OMS señaló que los retrasos en el diagnóstico fueron frecuentes.¹² El retraso fue más frecuente a la hora de recibir el diagnóstico que a la hora de buscar asistencia, aunque ambos elementos son importantes.¹⁴ Esta encuesta y otros estudios también muestran que los médicos, en particular los que trabajan en el sector de atención de salud privado, a menudo se desvían de las prácticas de atención de la tuberculosis normalizadas e internacionalmente recomendadas.^{11,12} Estas desviaciones incluyen la infrutilización de la baciloscopia de esputo para el diagnóstico, en general asociada a la excesiva confianza en la radiografía; el uso de pautas farmacológicas no recomendadas, con combinaciones incorrectas de fármacos y errores tanto en la posología como en la duración del tratamiento; y el fracaso en la supervisión y la comprobación del cumplimiento del tratamiento.^{11,12,15-21} Datos anecdóticos también indican la excesiva confianza en pruebas diagnósticas escasamente validadas o inapropiadas, como los análisis serológicos, que a menudo se prefieren a las evaluaciones bacteriológicas convencionales.

En conjunto, estos resultados destacan las fallas en las prácticas de atención de salud que dan lugar a una asistencia antituberculosa inferior al estándar a poblaciones que, por desgracia, son muy vulnerables a la enfermedad y son menos capaces de soportar las consecuencias de tales fracasos generales. Cualquier persona, en cualquier lugar del mundo, que no pueda obtener acceso a una atención de salud de calidad debe considerarse vulnerable a la tuberculosis y a sus consecuencias.¹ Asimismo, cualquier comunidad que carezca de acceso o tenga un acceso inapropiado a servicios diagnósticos y terapéuticos antituberculosos adecuados es una comunidad vulnerable.¹ La publicación de las *NIAA* es un intento de reducir la vulnerabilidad de los individuos y las comunidades a la tuberculosis al promover la atención de gran calidad para las personas que padezcan tuberculosis o se sospeche que puedan sufrirla.

Documentos Complementarios y de Referencia

Las *Normas* de este documento complementan otros dos documentos importantes. En primer lugar, la *Carta de los Pacientes para la Asistencia Antituberculosa* (<http://www.worldcarecouncil.org>) especifica los derechos y las responsabilidades de los pacientes y se ha redactado junto con este documento. En segundo lugar, el Consejo Internacional de Enfermeras ha preparado las *TB Guidelines for Nurses in the Care and Control of Tuberculosis and Multi-drug Resistant Tuberculosis* [Normas de enfermería contra la tuberculosis y la tuberculosis polifarmacorresistente (<http://www.icn.ch/tb/guidelines.htm>)], que definen detalladamente las funciones cruciales y responsabilidades de las enfermeras en la atención y el control de la tuberculosis. Como referencia única para muchas de las prácticas de la asistencia antituberculosa, remitimos al lector a la segunda edición de: *Toman's Tuberculosis: Case Detection, Treatment, and Monitoring* [Tuberculosis de Toman: detección de casos, tratamiento y vigilancia].²²

Hay muchas directrices y recomendaciones sobre diversos aspectos de la atención y el control de la tuberculosis. (Consúltense una lista en: <http://www.nationaltbcenter.edu/international/>.) Las *Normas* se basan en muchos de estos documentos para proporcionar el conjunto de datos científicos de apoyo. En particular, nos hemos basado en directrices generalmente aceptadas debido al proceso por el cual se elaboraron y a su amplia utilización. Sin embargo, las directrices existentes, aunque se basan implícitamente en normas, no presentan normas que definan el nivel aceptable de la asistencia de tal manera que permitan evaluar la idoneidad de la atención por parte de los propios pacientes, las comunidades y las autoridades de salud pública.

Al proporcionar el conjunto de datos científicos en que se apoyan las *Normas*, en general hemos citado los resúmenes, los metanálisis y las revisiones sistemáticas de los datos científicos que han examinado y sintetizado los datos principales, en lugar de referirse a los propios datos principales. En todo el documento hemos usado la terminología recomendada en las "Revised International Definitions in Tuberculosis Control" [Definiciones internacionales revisadas sobre el control de la tuberculosis].²³

tos inexplicable durante más de 2 a 3 semanas.²⁶ Otros estudios han revelado que entre 4 y 10% de los adultos que acuden a los establecimientos de salud ambulatorios en los países en desarrollo pueden tener tos persistente durante más de 2 a 3 semanas.²⁷ Este porcentaje varía algo, dependiendo de si se hacen preguntas directas respecto a la presencia de tos. Por consiguiente, las afecciones respiratorias constituyen una proporción sustancial de la carga de morbilidad en los pacientes que acuden a los servicios de atención primaria.^{26,27}

Los datos de la India, Argelia y Chile indican en general que el porcentaje de pacientes con baciloscopia de esputo positiva se incrementa cuando la duración de la tos aumenta de 1 o 2 semanas a 3 a 4 semanas y a más de 4 semanas.²⁸ Sin embargo, en estos estudios incluso los pacientes con menor duración de la tos tenían una prevalencia apreciable de tuberculosis. Una evaluación más reciente realizada en la India demostró que usando un umbral de 2 o más semanas para efectuar la recogida de muestras de esputo, el número de pacientes con presunta tuberculosis aumentaba un 61%, pero, lo que es más importante, el número de casos de tuberculosis identificados aumentaba un 46%, en comparación con un umbral de >3 semanas.²⁹ Los resultados también indicaron que, si se pregunta activamente sobre la presencia de la tos a todos los adultos que acuden al consultorio, puede aumentar el rendimiento del número de casos; 15% de los pacientes que, sin inducción alguna, notificaron espontáneamente que tenían tos, presentaban frotis positivos, pero además tenían frotis positivos 7% de los pacientes que no dijeron espontáneamente que tenían tos pero que al ser preguntados admitieron que habían tenido tos durante al menos 2 semanas.²⁹

La elección de un umbral de 2 a 3 semanas es un acuerdo obvio, y debe reconocerse que aunque el uso de este umbral reduce la carga de trabajo clínica y de laboratorio, algunos casos pueden pasarse por alto. En los pacientes que sufren tos crónica, la proporción de casos atribuibles a la tuberculosis dependerá de la prevalencia de ésta en la comunidad.²⁷ En los países con una prevalencia baja, es probable que la tos crónica se deba a las afecciones diferentes a la tuberculosis. Por el contrario, en los países de prevalencia alta, la tuberculosis será uno de los principales diagnósticos a considerar, junto con otras afecciones, como el asma, la bronquitis y las bronquiectasias, que son comunes en muchas zonas.

En general, al centrarse en los adultos y los niños que inician el padecimiento con tos crónica, se maximizan las probabilidades de identificar a los pacientes con tuberculosis pulmonar. Lamentablemente, varios estudios indican que no todos los pacientes con síntomas respiratorios se someten a una evaluación adecuada de la tuberculosis.^{12,15,17-20,30} Estos fracasos conllevan la pérdida de oportunidades de detección temprana de la tuberculosis y un aumento de la gravedad de la enfermedad para los pacientes, así como una mayor probabilidad de transmisión de *M. tuberculosis* a los miembros de la familia y otras personas de la comunidad.

N O R M A 2 . En todos los pacientes (adultos, adolescentes y niños que sean capaces de producir esputo) en los que se sospeche una tuberculosis pulmonar se obtendrán al menos dos, y preferiblemente tres, muestras de esputo para su examen microscópico. Cuando sea posible, se obtendrá al menos una muestra a primera hora de la mañana.



Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

Para comprobar un diagnóstico de tuberculosis, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para identificar el agente causal de la enfermedad. Un diagnóstico microbiológico sólo puede confirmarse cultivando el complejo de *M. tuberculosis* (o, en circunstancias apropiadas, identificando secuencias específicas de ácidos nucleicos en una muestra clínica) de cualquier parte presuntamente afectada por la enfermedad. Sin embargo, en la práctica hay muchos entornos con recursos limitados en los que actualmente no es viable la realización de cultivos. Por fortuna, el examen microscópico del frotis de esputo es factible en casi todos los entornos, y el diagnóstico de la tuberculosis puede inferirse firmemente si se encuentran bacilos acidorresistentes. En casi todas las circunstancias clínicas en las zonas de prevalencia alta, el hecho de encontrar bacilos aci-

dorresistentes en el frotis de esputo es sumamente específico, y por tanto equivale a un diagnóstico confirmado. Además de ser sumamente específica del complejo de *M. tuberculosis*, la identificación de los bacilos acidorresistentes mediante examen microscópico es particularmente importante por tres razones: es el método más rápido para determinar si una persona tiene tuberculosis; identifica a las personas que tienen mayor riesgo de morir a causa de la enfermedad*; e identifica a las personas con mayor probabilidad de transmitir la infección.

En general, los sistemas de salud gubernamentales (programas nacionales contra la tuberculosis [PNT] u otros) tienen la responsabilidad de garantizar que los proveedores y los pacientes tengan acceso conveniente a los laboratorios de microscopía. Es más, es crucial que tales laboratorios se sometan a evaluaciones de la calidad y que cuenten con programas para la mejora de la calidad. Estas evaluaciones de la calidad suelen ser responsabilidad de un sistema gubernamental (generalmente el PNT).

El hecho de no hacer una evaluación diagnóstica apropiada antes de iniciar el tratamiento puede exponer al paciente al riesgo de un tratamiento innecesario o erróneo, sin beneficio alguno. Es más, tal estrategia puede retrasar el diagnóstico certero y el tratamiento adecuado. Esta norma se aplica a los adultos, adolescentes y niños. Con instrucción y supervisión adecuadas, muchos niños a partir de 5 años pueden proporcionar una muestra. Los adolescentes, aunque a menudo se clasifican como niños al menos hasta la edad de 15 años, en general pueden producir esputo. Por lo tanto, la edad sola no es suficiente justificación para no intentar obtener una muestra de esputo de un niño o adolescente.

El hecho de no hacer una evaluación diagnóstica apropiada antes de iniciar el tratamiento puede exponer al paciente al riesgo de un tratamiento innecesario o erróneo, sin beneficio alguno, y puede retrasar el diagnóstico certero y el tratamiento adecuado.

* Debe observarse que en las personas con infección por el VIH, las tasas de mortalidad son mayores en los pacientes tuberculosos clínicamente diagnosticados que tienen baciloscopia de esputo negativa que en los pacientes infectados por el VIH que tienen baciloscopia de esputo positiva.³¹⁻³³

La información que se resume a continuación describe los resultados de diversos métodos de recogida, procesamiento y examen del esputo. La aplicación de la información a las prácticas y las políticas reales debe guiarse por consideraciones locales.

En varios estudios se ha examinado el número óptimo de muestras de esputo para establecer un diagnóstico. En un examen reciente de los datos de varias fuentes, se afirmó que, en promedio, la muestra inicial era positiva aproximadamente en 83 a 87% de los pacientes en los que se detectaron en último término bacilos acidorresistentes, en un 10 a 12% adicional con la segunda muestra y en un 3 a 5% adicional en la tercera muestra.³⁴ Una rigurosa revisión sistemática de 41 estudios sobre este tema reveló una distribución muy similar de los resultados: en promedio, el segundo frotis detectó cerca del 13% de los casos con baciloscopia positiva, y el tercer frotis detectó un 4% de todos los casos con baciloscopia positiva.³⁵ En los estudios que usaron el cultivo como prueba de referencia, el rendimiento gradual medio en la sensibilidad del segundo frotis alcanzó el 9% y el del tercer frotis fue del 4%.³⁵

Un reanálisis reciente de los datos de un estudio que incluye a 42 laboratorios de cuatro países con morbilidad elevada demostró que el rendimiento adicional de un tercer frotis secuencial era del 0,7 al 7,2%.³⁶ Por lo tanto, parece que en una evaluación diagnóstica de la tuberculosis deben obtenerse al menos dos muestras. En algunos entornos, por razones prácticas y logísticas, una tercera muestra quizá sea útil, pero el examen de más de tres muestras poco añade al número de muestras positivas obtenido.³⁵ Además, una tercera muestra es útil como dato probatorio confirmatorio si sólo uno de los dos primeros frotis da resultado positivo. En condiciones ideales, los resultados de la baciloscopia de esputo deben remitirse al médico sin que pase más de un día hábil desde el envío de la muestra. La sincronización de la recogida de muestras es también importante. El rendimiento parece ser mayor con las muestras obtenidas a primera hora de la mañana (de la noche a la mañana).^{35,37-39} Por lo tanto, aunque no sea práctico obtener sólo muestras a primera hora de la mañana, al menos una muestra debe obtenerse en ese momento.

Se han usado diversos métodos para mejorar el desempeño de la baciloscopia de esputo.⁴⁰⁻⁴² En general, la sensibilidad de la microscopía (en comparación con el cultivo) es mayor con la concentración mediante centrifugación, sedimentación (generalmente después del tratamiento previo con productos químicos como lejía, NaOH y NaLC) o ambas que con la microscopía de frotis (no concentrado) directa. Una revisión sistemática y exhaustiva de 83 estudios que describen los efectos de diversos métodos físicos o químicos para concentrar y procesar el esputo antes de la microscopía encontró que la concentración dio lugar a mayor sensibilidad (aumento de entre 15 y 20%) y mayor tasa de positividad del frotis, en comparación con los frotis directos.⁴⁰ Aunque hay ventajas demostrables con la concentración del esputo, también hay inconvenientes. La centrifugación es más compleja, requiere energía eléctrica y puede asociarse a mayor riesgo de infecciones en el personal de laboratorio. En consecuencia, no está claro que las ventajas compensen los inconvenientes en los entornos de bajos recursos.

La microscopía por fluorescencia, en la que la tinción a base de auramina hace que los bacilos acidorresistentes despidan luz fluorescente frente a un fondo oscuro, se usa ampliamente en muchas partes del mundo. Una revisión sistemática, en la que el desempe-

ño de la microscopía directa del frotis de esputo mediante tinción con colorantes fluorescentes se comparó con la tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), usando el cultivo como prueba de referencia, indica que la microscopía por fluorescencia es el método más sensible.⁴¹ Los resultados de este examen se han comprobado en una revisión sistemática más exhaustiva de 43 estudios, en la cual se demostró que la microscopía por fluorescencia es en promedio un 10% más sensible que la microscopía óptica corriente.⁴² La especificidad de la microscopía por fluorescencia fue equivalente a la de la tinción de Ziehl-Neelsen. La combinación de mayor sensibilidad con poca o ninguna pérdida de la especificidad hace de la microscopía por fluorescencia una prueba más exacta, aunque su mayor costo y complejidad quizá la hagan menos aplicable en muchas regiones. Por este motivo, la tinción por fluorescencia probablemente se use mejor en los centros que cuenten con microscopistas específicamente capacitados y competentes, en los que diariamente se procesa gran número de muestras y en los que hay un programa de control de calidad adecuado.

NORMA 3. En todos los pacientes (adultos, adolescentes y niños) en los que se sospeche una tuberculosis extrapulmonar, se obtendrán muestras apropiadas de las partes anatómicas presuntamente afectadas para realizar un examen microscópico y, cuando se disponga de instalaciones y recursos, para su cultivo y examen histopatológico.



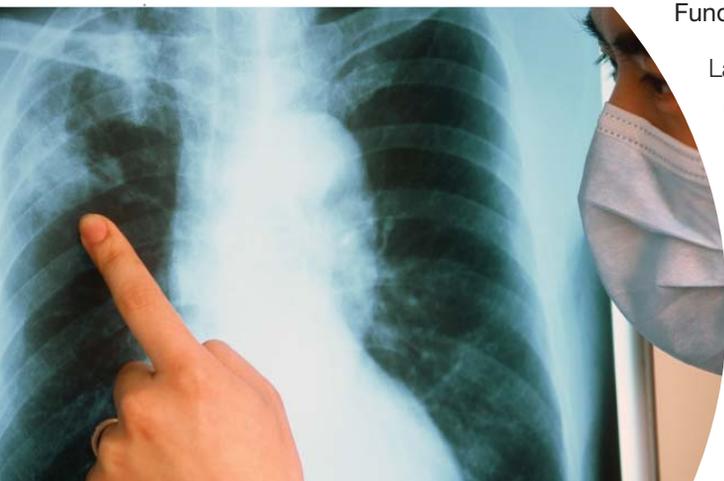
Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

La tuberculosis extrapulmonar (sin participación asociada del pulmón) representa entre 15 y 20% de los casos de tuberculosis en las poblaciones con baja prevalencia de infección por el VIH. En las poblaciones con gran prevalencia de esta última, la proporción de casos de tuberculosis extrapulmonar es mayor. Dado que quizá sea difícil obtener muestras apropiadas de algunas de estas partes afectadas, la confirmación bacteriológica de la tuberculosis extrapulmonar es a menudo más difícil que en el caso de la forma pulmonar. Sin embargo, pese a las dificultades, se sigue manteniendo el principio básico de que se debe buscar la confirmación bacteriológica del diagnóstico. En general, hay menos *M. tuberculosis* en las partes extrapulmonares, de modo que la identificación de los bacilos acidorresistentes mediante microscopía de las muestras de estas zonas es menos frecuente y el cultivo es más importante. Por ejemplo, el examen microscópico del líquido pleural en la pleuritis tuberculosa detecta bacilos acidorresistentes sólo en cerca del 5 al 10% de los casos, y el rendimiento diagnóstico es igualmente bajo en la meningitis tuberculosa. Dado el bajo rendimiento de la microscopía, tanto el cultivo como el examen histopatológico de las muestras tisulares, tales como las obtenidas mediante biopsia con aguja de los ganglios linfáticos, son pruebas diagnósticas importantes. Además de la recogida de muestras de los sitios presuntamente afectados por la tuberculosis, el examen del esputo y la radiografía de tórax quizá sean también útiles, sobre todo en los pacientes con infección por el VIH, en los que la frecuencia de tuberculosis pulmonar subclínica es apreciable.⁴³

Aunque quizá sea difícil obtener muestras apropiadas, debe buscarse la confirmación bacteriológica del diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

En los pacientes que presenten un cuadro clínico compatible con la tuberculosis que sea grave o progrese rápidamente, no se retrasará el inicio del tratamiento hasta recibir los resultados de los exámenes microbiológicos. Mientras se aguardan los resultados se iniciará el tratamiento, que posteriormente puede modificarse, si fuera necesario, en función de los resultados microbiológicos.

N O R M A 4 . Se obtendrán muestras de esputo de todas las personas cuya radiografía de tórax revele signos indicativos de tuberculosis, y se remitirán para su examen microbiológico.



Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

La radiografía de tórax es una prueba sensible pero inespecífica para detectar la tuberculosis.⁴⁴ El examen radiográfico (placa o fluoroscopia) del tórax u otros sitios presuntamente afectados puede ser útil para seleccionar a las personas para una evaluación adicional. Sin embargo, no se puede establecer el diagnóstico de tuberculosis exclusivamente por la radiografía. La confianza en la radiografía de tórax como única prueba diagnóstica para la tuberculosis conllevará el diagnóstico de tuberculosis en casos que no lo son e implicará asimismo pasar por alto casos de tuberculosis y de otras enfermedades. En un estudio de la India en el que se examinó a 2.229 pacientes ambulatorios mediante fotofluorografía, se consideró que 227 tenían tuberculosis según los criterios radiográficos.^{45,46} De los 227, 81 (36%) tenían cultivos de esputo negativos, mientras que de

los restantes 2.002 pacientes, 31 (1,5%) tenían cultivos positivos. Consi-

derando estos resultados en lo que se refiere a la sensibilidad de la radiografía de tórax, 32 (20%) de 162 casos con cultivo positivo se habrían pasado por alto con la radiografía. Dados estos y otros datos, está claro que el uso exclusivo de los exámenes radiográficos para diagnosticar la tuberculosis no es una práctica aceptable.

La radiografía de tórax es útil para evaluar a las personas que tienen baciloscopia de esputo negativa con la intención de intentar encontrar datos probatorios de tuberculosis pulmonar e identificar otras anomalías que puedan ser las causantes de los síntomas. Con respecto a la tuberculosis, el examen radiográfico es sumamente útil cuando se aplica como parte de una estrategia sistemática en la evaluación de las personas cuyos síntomas o resultados apuntan a la tuberculosis pero tienen baciloscopias de esputo negativas. (Véase la Norma 5.)

El diagnóstico de la tuberculosis no puede establecerse sólo por la radiografía.

N O R M A 5 . El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia de esputo negativa se basará en los siguientes criterios: al menos tres baciloscopias de esputo negativas (incluida al menos una muestra obtenida a primera hora de la mañana); datos en la radiografía de tórax compatibles con la tuberculosis; y ausencia de respuesta a una prueba con antimicrobianos de amplio espectro. (NOTA: Se evitarán las fluoroquinolonas, dado que tienen efecto sobre el complejo de *M. tuberculosis* y, por lo tanto, pueden causar una mejoría transitoria en las personas que padecen tuberculosis.) En el caso de tales pacientes, si se dispusiera de medios para realizar cultivos, se obtendrán muestras de esputo para su cultivo. En las personas infectadas por el VIH o que se sospeche que puedan estarlo, se acelerará la evaluación diagnóstica.

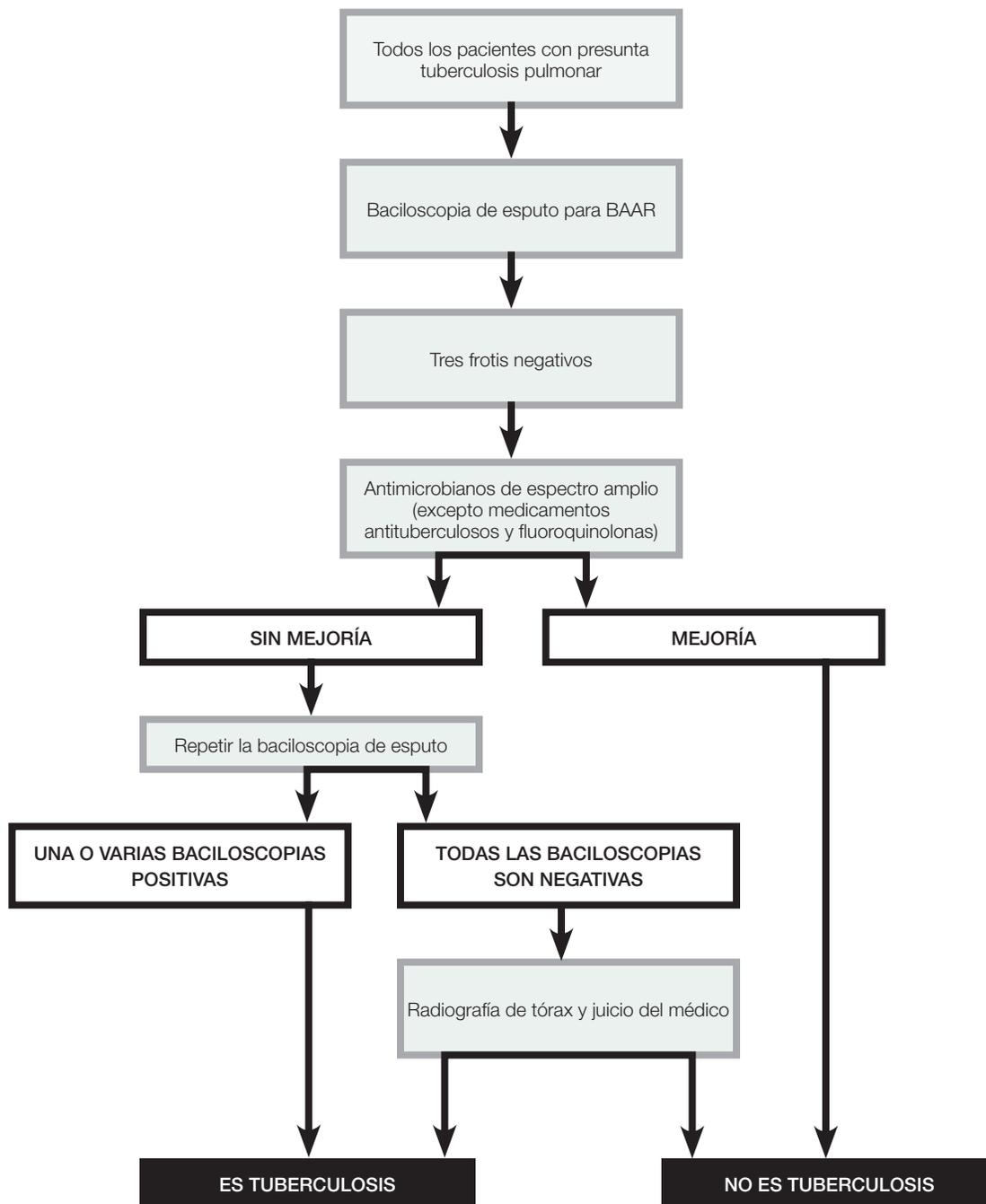
Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

La designación de “tuberculosis con baciloscopia de esputo negativa” presenta un dilema diagnóstico difícil. Como se señaló anteriormente, en promedio, la baciloscopia de esputo sólo tiene una sensibilidad de 50 a 60%, aproximadamente, en comparación con el cultivo. No obstante, dada la naturaleza inespecífica de los síntomas de la tuberculosis y la multiplicidad de otras afecciones que podrían ser la causa de la afección del paciente, es importante seguir una estrategia rigurosa al diagnosticar la tuberculosis en un paciente que tenga al menos tres frotis de esputo adecuados que sean negativos. Dado que los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis presentan con frecuencia baciloscopia de esputo negativa, y debido al amplio diagnóstico diferencial (incluida la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* e infecciones bacterianas y fúngicas de las vías respiratorias bajas) en este grupo, es crucial seguir este enfoque sistemático. No obstante, es importante equilibrar la necesidad de un enfoque sistemático, para evitar diagnosticar erróneamente como tuberculosis casos que no lo son y para no pasar por alto casos de tuberculosis, con la necesidad de un tratamiento rápido en un paciente con una afección que progresa rápidamente. El diagnóstico erróneo de tuberculosis cuando la enfermedad tiene otra causa retrasará el diagnóstico y el tratamiento adecuados; por otra parte, pasar por alto los casos de tuberculosis hace que las consecuencias de la enfermedad sean más graves, incluidas la discapacidad y la posibilidad de muerte, así como la transmisión continua de *M. tuberculosis*. Cabe señalar que al hacer el diagnóstico basándose en los tres criterios descritos, un médico que decida tratar con un ciclo completo de quimioterapia antituberculosa debe notificar este como un caso de tuberculosis pulmonar con baciloscopia de esputo negativa a las autoridades locales de salud pública (como se describe en la Norma 17).

Se han creado varios algoritmos como medios para sistematizar el diagnóstico de la tuberculosis con baciloscopia de esputo negativa, aunque ninguno ha sido adecuadamente validado en condiciones de campo.^{47,48} En particular, hay poca información o experiencia en que basar los métodos de diagnóstico de la tuberculosis con baciloscopia de esputo negativa en personas infectadas por el VIH. La figura 1 es una modificación de un algoritmo creado por la OMS y se incluye como ejemplo de un enfoque sistemático.²⁴ Debe reconocerse que, en general, los pasos del algoritmo no son seguidos de forma secuencial por un único proveedor. Se debe considerar que el algoritmo presenta una estrategia para el diagnóstico que incorpora los componentes principales de la evaluación diagnóstica así como un marco para la misma.

FIGURA 1.

Enfoque ilustrativo del diagnóstico de la tuberculosis pulmonar con baciloscopia de esputo negativa²⁴



BAAR = bacilos ácido-alcohol resistentes

Fuente: Modificado de la OMS, 2003²⁴

Cabe hacer ciertas reservas con respecto al algoritmo. En primer lugar, la finalización de todos los pasos requiere un tiempo considerable; por lo tanto, no debe usarse en los pacientes que padezcan una enfermedad que empeore rápidamente. Esto es particularmente cierto en los pacientes con infección por el VIH en los que la tuberculosis puede ser rápidamente progresiva. En segundo lugar, varios estudios han revelado que los pacientes tuberculosos pueden responder, al menos transitoriamente, al tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro.⁴⁹⁻⁵² Obviamente, tal respuesta conllevará un retraso del diagnóstico de tuberculosis. En particular, las fluoroquinolonas son bactericidas para el complejo de *M. tuberculosis*. La monoterapia empírica con fluoroquinolonas para las infecciones de vías respiratorias ha causado retrasos en el inicio del tratamiento antituberculoso y resistencia adquirida a las fluoroquinolonas.⁵³ En tercer lugar, el enfoque descrito en el algoritmo puede ser muy costoso para el paciente y puede disuadirle de continuar la evaluación diagnóstica. Dadas todas estas cuestiones, la aplicación de tal algoritmo en los pacientes que tengan al menos tres baciloscopias de esputo negativas debe hacerse de forma flexible. Lo ideal es que la evaluación de la tuberculosis con baciloscopia negativa se guíe por enfoques localmente validados, adecuados a las condiciones locales.



Aunque la baciloscopia de esputo es la primera prueba diagnóstica bacteriológica preferida cuando los recursos lo permiten y se dispone de medios de laboratorio adecuados y con garantía de calidad, el cultivo debe estar incluido en el algoritmo de evaluación de los pacientes con baciloscopia negativa. El cultivo, si se realiza adecuadamente, añade una carga significativa de complejidad y costos, pero también aumenta la sensibilidad, lo que conllevará una detección más temprana de los casos.^{54,55} Aunque los resultados del cultivo quizá no estén listos hasta después de tomar la decisión de empezar el tratamiento, este puede interrumpirse posteriormente si los cultivos de un laboratorio fiable son negativos, si el paciente no ha respondido clínicamente, y si el médico ha buscado otros datos probatorios al proseguir el diagnóstico diferencial.

La probabilidad de encontrar bacilos acidorresistentes en las baciloscopias se relaciona directamente con la concentración de bacilos en el esputo. Es probable que la baciloscopia sea positiva cuando hay al menos 10.000 microorganismos por mililitro de esputo. A concentraciones inferiores a 1.000 microorganismos por mililitro de esputo, las probabilidades de observar bacilos acidorresistentes en el frotis son inferiores al 10%.^{56,57} Por el contrario, un cultivo adecuadamente realizado puede detectar cifras mucho menores de bacilos acidorresistentes (el límite de detección es aproximadamente de 100 microorganismos por mililitro).⁵⁴ Por consiguiente, el cultivo tiene mayor sensibilidad que la baciloscopia y, al menos en teoría, puede aumentar la detección de casos, aunque este potencial no se haya demostrado en las zonas de bajos ingresos y de incidencia alta. Aún más, el cultivo permite identificar las especies de micobacterias y realizar las pruebas de sensibilidad a los fármacos en los pacientes en los que hay razones para sospechar una tuberculosis farmacorresistente.⁵⁴ Las desventajas del cultivo son su costo, complejidad técnica y el tiempo necesario para obtener los resultados, que de ese modo impone un retraso de diagnóstico si hay menos confianza en la baciloscopia. Además, la evaluación continua de la calidad es esencial para que los resultados del cultivo sean creíbles. Tales

medidas de garantía de calidad suelen faltar en la mayoría de los entornos de bajos recursos.

En muchos países, aunque no se disponga de forma uniforme de establecimientos donde se realicen los cultivos, en ciertas zonas existe la capacidad de realizar cultivos. Los proveedores deben ser conscientes de la capacidad local y usar los recursos apropiadamente, en especial para la evaluación de las personas con presunta tuberculosis que tienen baciloscopias de esputo negativas y en las personas con presunta tuberculosis causada por microorganismos farmacorresistentes.

Los métodos de cultivo tradicionales usan medios sólidos, como los de Lowenstein-Jensen y Ogawa. Los cultivos en medios sólidos requieren menos tecnología y los medios pueden fabricarse localmente.

Sin embargo, el tiempo necesario para identificar la multiplicación del bacilo es significativamente mayor que con los medios líquidos. Los sistemas de medios líquidos, como BACTEC®, utilizan la liberación de CO₂ radiactivo del ácido palmítico marcado con C¹⁴ para identificar la multiplicación. El sistema MGIT®, que también recurre a un medio líquido, tiene la ventaja de detectar la multiplicación mediante la aparición de fluorescencia en un tapón de silicona en el fondo del tubo, evitando de ese modo la radiactividad. Las decisiones de proporcionar establecimientos de cultivo para diagnosticar la tuberculosis dependen de los recursos económicos, el personal capacitado y la disponibilidad de reactivos y de mantenimiento de equipos.

Las pruebas de amplificación del ácido nucleico (NAAT), aunque se distribuyen ampliamente, no ofrecen grandes ventajas respecto al cultivo en este momento. Aunque un resultado positivo puede obtenerse más rápidamente que con cualquiera de los métodos de cultivo, las NAAT no son suficientemente sensibles para que un resultado negativo descarte la tuberculosis.⁵⁸⁻⁶³ Además, las NAAT no son suficientemente sensibles para ser útiles en la identificación de *M. tuberculosis* en las muestras de las zonas extrapulmonares afectadas por la enfermedad.^{59-61,63} Por otro lado, es necesario poder realizar cultivos si se tuvieran que realizar pruebas de sensibilidad a los fármacos. Otros métodos para establecer un diagnóstico de tuberculosis, como las pruebas serológicas, no tienen un valor confirmado y no deben usarse en la práctica habitual en este momento.⁵⁸

**N O R M A 6 . El diagnóstico de tuberculosis intratorácica (es decir, pulmonar, pleural y medias-
tínica o de los ganglios linfáticos hiliares) en los niños sintomáticos con bacilos-
copia de esputo negativa debe basarse en el hallazgo de anomalías en la radio-
grafía de tórax que sean compatibles con la tuberculosis y de antecedentes
de exposición a un caso infeccioso o bien pruebas de infección tuber-
culosa (prueba de la tuberculina positiva o análisis de liberación de
interferón gamma). Si se dispusiera de medios para el cultivo, se
obtendrán de tales pacientes muestras de esputo (por expectora-
ción, lavado gástrico o expectoración provocada) para el cultivo.**



*En comparación
con los adultos, los
frotis de esputo de
los niños tienen
mayor probabilidad
de ser negativos.*

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

Los niños con tuberculosis suelen padecer una infección paucibacilar sin cavitación del pulmón evidente pero con afección de los ganglios linfáticos intratorácicos. En consecuencia, en comparación con los adultos, los frotis de esputo de los niños tienen mayor probabilidad de ser negativos. Por consiguiente, los cultivos del esputo u otras muestras, el examen radiográfico del tórax y las pruebas para detectar la infección tuberculosa (en general, una prueba de la tuberculina) tienen una importancia relativamente mayor. Dado que muchos niños menores de 5 años no

tosen ni producen esputo eficazmente, el cultivo de muestras de contenido gástrico obtenidas mediante lavado con una sonda nasogástrica o la expectoración provocada tiene mayor rendimiento que el esputo espontáneo.⁶⁴

Varias revisiones recientes han examinado la eficacia de las herramientas de diagnóstico, los sistemas de calificación y los algoritmos para diagnosticar la tuberculosis en los niños.⁶⁴⁻⁶⁷ Muchos de estos enfoques carecen de normalización y validación, y por lo tanto su aplicabilidad es limitada. El cuadro 1 presenta el enfoque recomendado por el programa de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) de la OMS, que se usa ampliamente en los establecimientos de primer nivel en los países de ingresos bajos y medianos.⁶⁸

CUADRO 1.

Estrategia diagnóstica de la tuberculosis en los niños⁶⁸

El riesgo de tuberculosis aumenta cuando hay un caso activo (tuberculosis infecciosa con baciloscopia positiva) en la misma casa o cuando el niño está desnutrido, está infectado por el VIH o ha tenido sarampión en los últimos meses. Considerar la tuberculosis en todo niño que presente:

Antecedentes de:

- pérdida de peso sin causa aparente o detención del crecimiento
- fiebre no explicada, sobre todo si persiste más de dos semanas
- tos crónica
- contacto con un adulto con tuberculosis pulmonar infecciosa probable o comprobada

En el examen:

- derrame pleural unilateral (reducción de la entrada de aire, matidez a la percusión)
- linfadenopatías indoloras, o ganglios linfáticos abscedados, especialmente en el cuello
- signos meníngeos, especialmente si su aparición fue gradual a lo largo de varios días y en el líquido cefalorraquídeo hay predominio de linfocitos y proteínas elevadas
- distensión abdominal, con masas palpables o sin ellas
- tumefacción o deformidad progresiva de huesos o articulaciones, incluida la columna vertebral

Fuente: Reproducido de OMS/FCH/CAH/00.1

Normas para el Tratamiento



Todos los proveedores, públicos y privados, que se comprometen a tratar a un paciente tuberculoso deben tener el conocimiento adecuado para prescribir una pauta de tratamiento corriente, así como los medios para evaluar el cumplimiento de la pauta y para abordar el cumplimiento terapéutico deficiente con la intención de garantizar que se complete el tratamiento.

N O R M A 7 . Cualquier profesional que trate a un paciente que padezca tuberculosis está asumiendo una importante responsabilidad de salud pública. Para cumplir con esta responsabilidad, el profesional no sólo debe prescribir una pauta terapéutica apropiada, sino que además debe ser capaz de evaluar el cumplimiento de esta pauta por parte del paciente y abordar el cumplimiento terapéutico deficiente cuando tenga lugar. De este modo, el proveedor podrá velar por el cumplimiento terapéutico hasta que finalice el tratamiento.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

Según se describe en la introducción de este manual, las intervenciones principales para prevenir la propagación de la tuberculosis en la comunidad consisten en detectar a los pacientes con tuberculosis infecciosa y en proporcionarles tratamiento eficaz para lograr una curación rápida y duradera. En consecuencia, el tratamiento de la tuberculosis no es sólo un asunto de salud individual (como ocurre, por ejemplo, con el tratamiento de la hipertensión arterial o la diabetes mellitus); es también un asunto de salud pública. Por lo tanto, todos los proveedores, públicos y privados, que se comprometen a tratar a un paciente tuberculoso deben tener conocimientos para prescribir una pauta de tratamiento corriente, así como los medios para evaluar el cumplimiento de dicha pauta y para tratar el cumplimiento terapéutico deficiente con la intención de garantizar que se complete el tratamiento.⁶⁹ Los programas nacionales contra la tuberculosis cuentan generalmente con enfoques y herramientas para lograr el cumplimiento del tratamiento y, cuando están adecuadamente organizados, pueden ofrecérselos a los proveedores no relacionados con los

programas. El fracaso de un proveedor a la hora de lograr el cumplimiento podría equipararse, por ejemplo, a no garantizar que un niño reciba todas las vacunas. Las comunidades y los pacientes merecen tener la seguridad de que los proveedores que tratan la tuberculosis lo hacen de acuerdo con ese principio y por consiguiente cumplen esta norma.

N O R M A 8 . 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 en la que se empleen fármacos de biodisponibilidad conocida. La fase inicial consistirá en dos meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.* La fase de continuación preferida consta de isoniazida y rifampicina administradas durante cuatro meses. Una pauta alternativa de la fase de continuación que puede usarse cuando no es posible evaluar el cumplimiento consiste en isoniazida y etambutol administrados durante seis meses; sin embargo, se asocia a una mayor tasa de fracasos y recaídas, especialmente en los pacientes con infección por el VIH.

Las dosis de los fármacos antituberculosos utilizados se ajustarán a las recomendaciones internacionales. Las combinaciones de dosis fijas de dos fármacos (isoniazida y rifampicina), tres fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) y cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) son sumamente recomendadas, sobre todo cuando no se observa la ingestión de los medicamentos.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

Un gran número de ensayos clínicos bien diseñados ha proporcionado el conjunto de datos científicos en que se basa esta norma, y en los últimos años se han redactado varios conjuntos de recomendaciones terapéuticas basadas en estos estudios.^{24,25,69} Se hace referencia a estos, y los datos no se examinarán en este documento. Todos estos datos indican que una pauta que contenga rifampicina es la columna vertebral de la quimioterapia antituberculosa y es sumamente eficaz para tratar la tuberculosis causada por *M. tuberculosis* farmacosensible. También resulta claro, a partir de estos estudios, que la duración mínima del tratamiento de la tuberculosis con baciloscopia o cultivo positivo es de seis meses. Para que el tratamiento de seis meses alcance la eficacia máxima, la pauta debe incluir pirazinamida durante la fase de los dos meses iniciales, y la rifampicina se incluirá desde el principio hasta el final del sexto mes. Se ha demostrado que hay diversas variaciones en la frecuencia de administración de fármacos que producen resultados aceptables.^{24,25,69}

Dos revisiones sistemáticas de las pautas de menos de seis meses han encontrado que los tratamientos más breves tienen una tasa inadmisiblemente alta de recaídas.^{70,71} Por lo tanto, la norma internacional actual para la tuberculosis con baciloscopia positiva o cultivo positivo es una pauta administrada durante un mínimo de seis meses.^{24,69}

Aunque la pauta de seis meses es la opción preferida, también puede usarse una pauta alternativa de la fase de continuación, que consta de isoniazida y etambutol administra-

* El etambutol puede omitirse en la fase inicial del tratamiento en los adultos y los niños que presentan baciloscopia de esputo negativa, no tienen tuberculosis pulmonar extensa ni formas graves de enfermedad extrapulmonar y en los pacientes seronegativos para el VIH.



Para que la duración de tratamiento de seis meses alcance la eficacia máxima eficaz, la pauta terapéutica debe incluir pirazinamida durante la fase inicial de dos meses, y se debe incluir la rifampicina durante los seis meses.

dos durante seis meses, lo que hace que el tratamiento dure en total ocho meses. Sin embargo, debe reconocerse que esta pauta, probablemente debido a la duración más breve de la administración de rifampicina, se acompaña de una tasa mayor de fracasos y recaídas, sobre todo en los pacientes con infección por el VIH.⁷²⁻⁷⁴ No obstante, la pauta de ocho meses puede usarse cuando no es posible evaluar el cumplimiento terapéutico en toda la fase de continuación.²⁴ La justificación de este enfoque es que, si el paciente no cumple el tratamiento, la aparición de la resistencia a la rifampicina se reducirá al mínimo. Un examen retrospectivo de los resultados del tratamiento de la tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH

indica que la recaída de la tuberculosis se reduce al mínimo mediante el uso de una pauta que contenga rifampicina en todo un ciclo de seis meses.⁷² Por lo tanto, la pauta de seis meses que contiene rifampicina a lo largo de todo el ciclo es preferible en los pacientes con infección por el VIH para reducir al mínimo el riesgo de recaída; sin embargo, el estadio de la infección por el VIH del paciente, la necesidad y la disponibilidad de los medicamentos antirretrovíricos y la calidad de la supervisión y el apoyo del tratamiento deben considerarse al elegir una fase apropiada de continuación del tratamiento.

La administración intermitente de los medicamentos antituberculosos permite hacer una supervisión de forma más eficiente y económica sin que disminuya la eficacia. Recientemente se examinaron los datos de la eficacia de las pautas intermitentes.^{75,76} Estos exámenes, basados en varios ensayos,⁷⁷⁻⁸² señalan que el tratamiento antituberculoso puede darse intermitentemente tres veces por semana en todo el ciclo terapéutico o dos veces por semana en la fase de continuación sin que se produzca una pérdida evidente de la eficacia. Sin embargo, la OMS y la Unión no recomiendan el uso de las pautas de administración intermitente dos veces por semana debido a las consecuencias potencialmente mayores de olvidar una de las dos dosis.^{24,25,83} En el cuadro 2 se muestra una versión simplificada de las recomendaciones actuales de la OMS para el tratamiento de las personas que no han sido tratadas anteriormente.²⁴

El conjunto de datos científicos con respecto a las dosis de fármacos antituberculosos actualmente recomendadas proviene de ensayos clínicos, modelos animales y estudios farmacocinéticos y de toxicidad. Los datos sobre las dosis y la seguridad de los fármacos y las bases biológicas para las recomendaciones posológicas han sido examinados exhaustivamente por la OMS,²⁴ la Unión, la ATS²⁵, los CDC, la Sociedad de Infectología de Estados Unidos (IDSA)⁶⁹ y otras instituciones.^{83,84} Las dosis recomendadas para la administración diaria y la administración tres veces por semana se muestran en el cuadro 3.

El tratamiento de la tuberculosis en situaciones clínicas especiales, como la presencia de hepatopatía, nefropatía, embarazo e infección por el VIH, puede requerir la modificación de la pauta habitual o alteraciones de la dosificación o la frecuencia de administración de los fármacos. Para obtener orientación en estas situaciones, véanse las pautas de tratamiento de la OMS y ATS/CDC/IDSA.^{24,69}

Aunque no se ha comprobado que las combinaciones de dosis fijas (CDF) sean superiores a los fármacos administrados en forma individual, los expertos opinan que pueden

reducir al mínimo la monoterapia involuntaria y disminuir la frecuencia de farmacoresistencia adquirida y los errores de medicación.^{24,69} Las combinaciones de dosis fijas también reducen el número de comprimidos que deben consumirse y de ese modo pueden aumentar el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.^{85,86}

CUADRO 2.

Tratamiento recomendado para las personas no tratadas anteriormente⁶⁸

ORDEN DE PRIORIDAD	FASE INICIAL	FASE DE CONTINUACIÓN
Tratamiento preferido	INH, RIF, PZA, EMB ^{1,2} diariamente durante 2 meses	INH, RIF diariamente durante 4 meses
	INH, RIF, PZA, EMB ^{1,2} 3 veces/semana durante 2 meses	INH, RIF 3 veces/semana durante 4 meses
Tratamiento optativo	INH, RIF, PZA, EMB ² diariamente durante 2 meses	INH, EMB diariamente durante 6 meses ³

INH = isoniazida; RIF = rifampicina; PZA = pirazinamida; EMB = etambutol

- 1 El etambutol se puede sustituir por estreptomina.
- 2 El etambutol puede omitirse en la fase inicial del tratamiento en adultos y niños con baciloscopia de esputo negativa, que no sufren tuberculosis pulmonar extensa ni formas graves de tuberculosis extrapulmonar, y que son seronegativos para la infección por el VIH.
- 3 Asociados con una tasa mayor de fracasos terapéuticos y recaídas; por lo general, no habría que usarlos en los pacientes infectados por el VIH.

CUADRO 3.

Dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea en los adultos y niños

MEDICAMENTO	Dosis recomendada en función del peso corporal, en mg/kg (límites de dosificación)	
	DIARIAMENTE	TRES VECES POR SEMANA
isoniazida	5 (4–6), máximo diario de 300	10
rifampicina	10 (8–12), máximo diario de 600	10 (8–12), máximo diario de 600
pirazinamida	25 (20–30)	35 (30–40)
etambutol	en niños, 20 (15–25)* en adultos, 15 (15–20)	30 (25–35)
estreptomina	15 (12–18)	15 (12–18)

* La dosis diaria recomendada de etambutol es mayor en los niños (20 mg/kg) que en los adultos (15 mg/kg), porque la farmacocinética es diferente. (Las concentraciones séricas máximas de etambutol son más bajas en los niños que en los adultos para una misma dosis en mg/kg).

N O R M A 9 . Para fomentar y evaluar el cumplimiento terapéutico, siempre se pondrá en práctica una estrategia centrada en el paciente para la administración del tratamiento farmacológico y basada en las necesidades del paciente y en el respeto mutuo entre el paciente y el proveedor. La supervisión y el apoyo atenderán a las cuestiones de género, serán específicos de cada edad, y recurrirán a una amplia gama de intervenciones recomendadas y de servicios de apoyo disponibles, incluidas la orientación y la educación de los pacientes. Un elemento fundamental de la estrategia centrada en el paciente es el uso de medidas para evaluar y promover el cumplimiento de la pauta de tratamiento y para hacer frente al cumplimiento deficiente cuando se produzca. Estas medidas deben adaptarse a las circunstancias de cada paciente y deben ser mutuamente aceptables para el paciente y el proveedor. Tales medidas pueden incluir la observación directa de la ingestión de los medicamentos (tratamiento observado directamente [TOD]) mediante un defensor del tratamiento que sea aceptable para el paciente y para el sistema de salud y responsable ante ellos.



Suponiendo que se prescriba una pauta farmacológica apropiada, el éxito del tratamiento de la tuberculosis depende en gran parte del cumplimiento de los pacientes.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

El enfoque descrito tiene como finalidad alentar y facilitar la asociación positiva entre los proveedores y los pacientes, colaborando para mejorar el cumplimiento. El cumplimiento del tratamiento es el factor fundamental que determina el éxito terapéutico.⁸⁷ El éxito del tratamiento antituberculoso, suponiendo que se prescriba una pauta farmacológica adecuada, depende en gran parte del cumplimiento de la pauta por parte de los pacientes. El logro del cumplimiento no es una tarea fácil, ni para el paciente ni para el proveedor. Las pautas farmacológicas antituberculosas, como se ha descrito anteriormente, constan de múltiples fármacos administrados durante un mínimo de seis meses, a menudo cuando el paciente se siente bien (excepto, quizás, por las reacciones adversas de los medicamentos). Con frecuencia, los tratamientos de esta especie son incompatibles con el medio cultural, el sistema de creencias y las circunstancias de vida de los pacientes. En consecuencia, no es sorprendente que, sin un apoyo apropiado al tratamiento, una proporción significativa de los pacientes tuberculosos abandonen el tratamiento antes del plazo previsto o tomen los medicamentos de forma irregular. Además, el hecho de no finalizar el tratamiento antituberculoso conduce a una infectividad prolongada, resultados deficientes y farmacoresistencia.⁸⁸

El cumplimiento es un fenómeno multidimensional determinado por la interacción de cinco conjuntos de factores (dimensiones), según se ilustra en la figura 2 y en el cuadro 4.⁸⁷

A pesar de que existen datos que prueban lo contrario, hay una tendencia generalizada a centrarse en los factores relacionados con el paciente como la principal causa del cumplimiento terapéutico deficiente.⁸⁷ La investigación sociológica y conductual realizada durante los 40 últimos años ha indicado que es preciso apoyar a los pacientes y no culparlos.⁸⁷ Se presta menos atención al proveedor y a los factores de salud relacionados con el sistema. Varios estudios han evaluado diversas intervenciones encaminadas a mejorar el cumplimiento terapéutico en la tuberculosis. (Estas intervenciones se enumeran en el cuadro 4.) Hay varias revisiones que examinan los datos sobre la eficacia de estas intervenciones.^{69,87,89,90-95}

Cuando otra persona observa directamente cómo toma el paciente los medicamentos, hay mayor certidumbre de que el paciente está en realidad recibiendo los medicamentos recetados. Esta estrategia da lugar a una tasa de curación alta y a una reducción del riesgo de farmacorresistencia.

Entre las intervenciones evaluadas, el TOD ha generado la mayor cantidad de debates y controversias.* El tercer componente de la estrategia mundial de DOTS, que ahora es ampliamente recomendada como la más eficaz para controlar la tuberculosis en todo el mundo, es la administración de una pauta normalizada, basada en la rifampicina, usando intervenciones de atención de casos que sean apropiadas para el individuo y las circunstancias.^{23,24,69,97} Estas intervenciones pueden incluir el TOD como una de las diversas medidas para promover y evaluar el cumplimiento terapéutico.

La ventaja principal del TOD es que el tratamiento se lleva a cabo totalmente bajo supervisión cercana y directa.⁹² Esto proporciona una evaluación exacta del grado de cumplimiento y mayor seguridad de que los medicamentos se han ingerido en realidad. Cuando otra persona observa directamente cómo el paciente ingiere los medicamentos, hay mayor certidumbre de que el paciente está en realidad recibiendo los medicamentos recetados. Por consiguiente, esta estrategia da lugar a una tasa de curación alta y a una reducción del riesgo de farmacorresistencia. Además, dado que hay un estrecho contacto entre el paciente y el defensor del tratamiento, las reacciones adversas de los fármacos

FIGURA 2.

Las cinco dimensiones del cumplimiento⁸⁷



Fuente: OMS, 2003⁸⁷

* Hay una distinción importante entre el tratamiento observado directamente (TOD) y la estrategia del DOTS para el control de la tuberculosis: el TOD es una de las diversas medidas aplicadas para promover y evaluar el cumplimiento terapéutico antituberculoso, mientras que la estrategia del DOTS consta de cinco componentes y constituye la plataforma en la que se basan los programas de control de la tuberculosis.⁹⁶

CUADRO 4.

Factores que influyen en el cumplimiento terapéutico⁸⁷

TUBERCULOSIS	FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CUMPLIMIENTO	INTERVENCIONES PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO
Factores sociales y económicos	(-) La falta de redes de apoyo social eficaces y circunstancias de vida inestables; la cultura y las opiniones populares acerca de la enfermedad y el tratamiento; el estigma; el grupo étnico, el sexo y la edad; el costo elevado de los medicamentos y el transporte; los antecedentes delictivos o en el tráfico de drogas	Evaluación de las necesidades sociales, apoyo social, alojamiento, vales de alimentos y medidas legales; provisión del transporte a los lugares de tratamiento; asistencia brindada por compañeros; movilización de las organizaciones comunitarias; optimización de la cooperación entre los servicios; educación de la comunidad y de los proveedores a fin de reducir el estigma; apoyo de la familia y la comunidad
Factores del sistema de salud y del equipo de asistencia sanitaria	(-) Servicios de salud mal desarrollados; relación inadecuada entre el proveedor de asistencia sanitaria y el paciente; proveedores de asistencia sanitaria sin capacitación, sobrecargados de trabajo, poco supervisados o no supervisados en sus tareas; incapacidad para identificar a los pacientes potencialmente incumplidores (+) Buenas relaciones entre el paciente y el médico; acceso a expertos; nexos con sistemas de apoyo de pacientes; flexibilidad en el horario de atención	Información siempre disponible y preparada; procesos de capacitación y gestión que procuren mejorar la manera en que los proveedores brindan asistencia a los pacientes tuberculosos; el apoyo a las organizaciones y las agrupaciones locales de pacientes; manejo de las enfermedades y el tratamiento conjuntamente con los pacientes; atención multidisciplinaria; supervisión intensiva del personal; capacitación en el monitoreo del cumplimiento; uso del TOD
Factores relacionados con la afección	(-) Pacientes asintomáticos; uso de drogas; estados mentales alterados a causa del abuso de sustancias psicotrópicas; depresión y estrés psicológico (+) Conocimiento de la tuberculosis. Educación sobre el uso de los medicamentos; suministro de información acerca de la tuberculosis y de la necesidad de asistir para el tratamiento	Educación en el uso de los medicamentos; suministro de información acerca de la tuberculosis y la necesidad de asistir para el tratamiento
Factores relacionados con el tratamiento	(-) Esquemas de tratamiento complejos; efectos adversos del tratamiento; toxicidad	Enseñanza del uso de los medicamentos y sus efectos adversos; educación en el cumplimiento; uso de combinaciones de dosis fijas; adaptación del apoyo al tratamiento en función de las necesidades de los pacientes en riesgo de incumplimiento; compromiso (escrito o verbal) de regresar para una cita o un ciclo terapéutico; monitoreo y reevaluación continuas
Factores relacionados con el paciente	(-) Olvido; abuso de drogas; depresión; estrés psicológico; aislamiento debido al estigma (+) Confianza en la eficacia del tratamiento; motivación	Relación terapéutica; fijación mutua de metas; ayudas de memoria y recordatorios; incentivos o refuerzos; cartas de recordatorio, recordatorios telefónicos o visitas a domicilio para los pacientes que no se presentan

TOD = tratamiento observado directamente

(+) = factores que tienen un efecto positivo sobre el cumplimiento; (-) = factores que tienen un efecto negativo sobre el cumplimiento.

Fuente: Modificado de la OMS, 2003⁸⁷

Las medidas de apoyo del tratamiento, y no el propio tratamiento, deben individualizarse para ajustarse a las necesidades únicas del paciente.

y otras complicaciones pueden identificarse de forma rápida y tratarse apropiadamente.⁹² Es más, esta forma de atención de casos también puede servir para reconocer y ayudar a abordar los numerosos problemas adicionales que tienen los pacientes tuberculosos, como la desnutrición, la vivienda deficiente y la pérdida de ingresos, por mencionar algunos.

El uso exclusivo del TOD en los establecimientos de salud puede acarrear inconvenientes que deben tenerse en cuenta al diseñar una estrategia centrada en el paciente. Por ejemplo, pérdida de ingresos, estigma y penurias físicas; todos ellos son factores que pueden tener un efecto importante en el cumplimiento terapéutico.⁸⁷ En condiciones ideales, se debe disponer de una combinación flexible de TOD en el establecimiento de salud y en la comunidad.

En una revisión sistemática por Cochrane que sintetizó los datos probatorios de seis ensayos controlados que comparaban el TOD con el tratamiento administrado por el propio paciente,^{89,90} los autores encontraron que los pacientes asignados al TOD y los asignados al tratamiento administrado por el paciente tuvieron similares tasas de curación (razón de riesgos [RR]: 1,06; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,98, 1,14) y tasas de curación más finalización del tratamiento (RR: 1,06; IC 95%: 1,00, 1,13). Llegaron a la conclusión de que la observación directa de la ingestión de los medicamentos no mejoraba los resultados.^{89,90}

En contraste, otras revisiones han encontrado que el TOD se acompaña de altas tasas de curación y de finalización del tratamiento.^{24,69,91,92,98} Además, los estudios programáticos sobre la eficacia de la estrategia del DOTS han revelado altas tasas de éxito terapéutico en varios países.⁸⁷ Es probable que estas incongruencias entre las revisiones se deban al hecho de que los estudios principales a menudo son incapaces de separar el efecto del TOD solo de la estrategia del DOTS general.^{87,94} En un examen retrospectivo de los resultados programáticos, las tasas más altas de éxito se lograron con el “TOD mejorado”, que constaba de la “ingestión supervisada” más apoyos sociales, incentivos y facilitadores como parte de un programa más amplio para promover el cumplimiento terapéutico.⁹¹ Tales intervenciones complejas no se evalúan fácilmente en el marco del ensayo controlado aleatorizado convencional.⁸⁷

También son prometedoras otras intervenciones aparte del TOD.^{87,95} Por ejemplo, las intervenciones que usaron incentivos, la asistencia de compañeros, la motivación repetida de los pacientes y la capacitación y motivación del personal han demostrado mejorar significativamente el cumplimiento.⁹⁵ Además, se puede mejorar el cumplimiento mediante la provisión de una atención primaria más integral, según se describe en la atención Integrado de la Enfermedad en Adolescentes y Adultos (IMAAI),⁹⁹⁻¹⁰¹ y mediante la provisión de servicios especializados como la sustitución de opiáceos en el caso de los drogadictos por vía intravenosa.

Las revisiones sistemáticas y la amplia experiencia programática demuestran que no hay ningún método de manejo de casos que sea eficaz en todos los pacientes, condiciones y entornos. En consecuencia, las intervenciones orientadas al cumplimiento terapéutico

deben adaptarse o hacerse a la medida de la situación y del contexto cultural particulares de un paciente dado.⁸⁷ Tal enfoque debe llevarse a cabo de acuerdo con el paciente para lograr un cumplimiento óptimo. Esta estrategia centrada en el paciente e individualizada para el apoyo del tratamiento es actualmente un elemento fundamental de todas las iniciativas de asistencia y control antituberculosos. Es importante señalar que las medidas de apoyo del tratamiento, y no la pauta terapéutica, deben individualizarse para ajustarse a las necesidades únicas del paciente.

Además del apoyo individual a los pacientes que reciben tratamiento para la tuberculosis, el apoyo de las comunidades es también importante a la hora de crear un medio terapéutico y reducir el estigma.³ No solo la comunidad debe esperar que se proporcione un tratamiento antituberculoso óptimo, sino que también debe esperar y desempeñar una función en la promoción de condiciones que faciliten y ayuden a garantizar que el paciente cumplirá la pauta terapéutica recetada.

NORMA 10. Se vigilará a todos los pacientes para detectar la respuesta al tratamiento, que se determina mejor en los pacientes con tuberculosis pulmonar mediante baciloscopia de esputo de seguimiento (dos muestras) al menos en el momento de la finalización de la fase inicial del tratamiento (dos meses), a los cinco meses y al final del tratamiento. Los pacientes con baciloscopia positiva durante el quinto mes del tratamiento deben considerarse fracasos terapéuticos y se modificará adecuadamente el tratamiento. (Véanse las normas 14 y 15.) En los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y en los niños, la respuesta al tratamiento se evalúa mejor clínicamente. Los exámenes radiográficos de seguimiento son generalmente innecesarios y podrían inducir a error.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

La vigilancia del paciente y la supervisión del tratamiento son dos funciones separadas. La vigilancia del paciente es necesaria para evaluar la respuesta de la enfermedad al tratamiento y para reconocer las reacciones adversas de los medicamentos. Para esta última función, es necesario el contacto entre el paciente y un proveedor. Para juzgar la respuesta de la tuberculosis pulmonar al tratamiento, el método más rápido es la baciloscopia de esputo. En condiciones ideales, cuando se dispone de laboratorios con garantía de calidad, deben realizarse cultivos de esputo, así como frotis de esputo, para llevar a cabo la vigilancia.

Tener una baciloscopia de esputo positiva al finalizar los cinco meses de tratamiento define el fracaso terapéutico, e indica la necesidad de determinar la sensibilidad a los fármacos y de iniciar una pauta de retratamiento.²³ Se ha demostrado que las evaluaciones radiográficas, aunque se utilizan comúnmente, son poco seguras para evaluar la respuesta al tratamiento.¹⁰² De manera análoga, la evaluación clínica puede ser poco segura y llevar a error en la vigilancia de los pacientes con tuberculosis pulmonar.¹⁰² En los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y en los niños, las evaluaciones clínicas quizá sean los únicos medios disponibles para evaluar la respuesta al tratamiento.

Es necesario vigilar al enfermo para evaluar la respuesta de la enfermedad al tratamiento y para reconocer las reacciones adversas de los medicamentos.

N O R M A 11 . Se llevará un registro escrito de todos los medicamentos administrados, la respuesta bacteriológica y las reacciones adversas de todos los pacientes.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

Un sistema de registro tiene una justificación sólida y conlleva claros beneficios.¹⁰³ Es común que cada médico crea sinceramente que la mayor parte de los pacientes en los que inicia el tratamiento antituberculoso se curan. Sin embargo, al hacer una evaluación sistemática, a menudo se observa que sólo una minoría de los pacientes han completado satisfactoriamente toda la pauta terapéutica.¹⁰³ El sistema de registro y notificación permite el seguimiento orientado e individualizado para saber cuáles pacientes no están siguiendo el tratamiento.¹⁰³ También ayuda facilitando la continuidad de la atención, en particular en los entornos (por ejemplo, hospitales grandes) donde quizá no sea el mismo profesional quien atienda al paciente en cada visita. Un buen registro de los medicamentos administrados, los resultados de las pruebas complementarias (como baciloscopia, cultivos y radiografías de tórax), y las notas de progreso (sobre la mejoría clínica, las reacciones adversas y el cumplimiento) proporcionarán una vigilancia más uniforme y garantizarán un nivel asistencial alto.

Los registros son importantes para proporcionar continuidad cuando los pacientes pasan de un proveedor de atención a otro y para permitir la detección de los pacientes que no acuden a las citas. En los pacientes que no se presentan y no vuelven para recibir tratamiento y en los pacientes que recaen después de completar el tratamiento, es fundamental revisar los registros para evaluar la probabilidad de farmacoresistencia. Por último, la atención de los casos complicados (por ejemplo, tuberculosis polifarmacoresistente) no es posible sin un registro adecuado del tratamiento anterior, de las reacciones adversas y de los resultados de la sensibilidad a los fármacos. Cabe señalar que siempre que estén implicadas las historias clínicas de los pacientes, se debe tener cuidado para velar por la confidencialidad de la información.

N O R M A 12 . En las zonas con gran prevalencia de infección por el VIH en la población general y donde es probable que coexistan la tuberculosis y la infección por el VIH, la orientación y las pruebas de detección del VIH se indican para todos los pacientes tuberculosos como parte de su atención habitual. En las zonas con menores tasas de prevalencia de infección por el VIH, la orientación y las pruebas de detección del VIH están indicadas para los pacientes tuberculosos con síntomas o signos de afecciones relacionadas con la infección por el VIH y en los pacientes tuberculosos que tengan antecedentes sugestivos de alto riesgo de exposición al VIH.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

La infección por el VIH aumenta la probabilidad de la progresión de la infección por *M. tuberculosis* a la tuberculosis activa, así como de que haya cambios en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.^{32,104,105} Aún más, en comparación con los pacientes no infectados por el VIH, los pacientes con infección por el VIH que padecen tuberculosis pulmonar tienen menor probabilidad de que se detecten bacilos acidorresistentes mediante baciloscopia de esputo.^{32,104,105} Por otro lado, los datos muestran sistemáticamente



te que las características de la radiografía de tórax son atípicas y la proporción de casos de tuberculosis extrapulmonar es mayor en los pacientes con infección avanzada por el VIH que en quienes no están infectados. En consecuencia, el conocimiento del estado de una persona respecto al VIH influye en la estrategia de evaluación diagnóstica de la tuberculosis. Por este motivo, es importante, en particular en las zonas de gran prevalencia de infección por el VIH, que el interrogatorio y la exploración física incluyan la búsqueda de indicadores de la presencia de dicha infección. En el cuadro 5 pueden verse las características clínicas que indican la infección por el VIH.¹⁰⁵ Una lista exhaustiva de criterios y algoritmos clínicos para el

diagnóstico de la infección por el VIH/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida y la clasificación clínica puede consultarse en el documento *Expansión del tratamiento antirretroviral en entornos con recursos limitados: directrices terapéuticas para un enfoque de salud pública* (Ginebra, 2002) de la OMS.¹⁰⁶

La tuberculosis se asocia mucho a la infección por el VIH en todo el mundo.^{7,107} Aunque la prevalencia de esta última varía ampliamente de un país a otro y dentro de un mismo país, las personas infectadas por el VIH siempre tienen mayor riesgo de padecer tuberculosis. Las diferencias de prevalencia implican que un porcentaje variable de pacientes tuberculosos tendrán también infección por el VIH. Esta proporción oscila entre menos del 1% en los países con baja prevalencia de infección por el VIH hasta 50 a 70% en los países con alta prevalencia, principalmente los países africanos subsaharianos.⁷ Aunque en los países con baja prevalencia de infección por el VIH pocos pacientes tuberculosos estarán infectados por el VIH, la conexión es suficientemente importante y la repercusión sobre el paciente es suficientemente grande para que se considere siempre la realización de la prueba al tratar a cada paciente, sobre todo en los grupos donde la prevalencia del VIH es mayor, como las personas que se inyectan drogas en las venas. En los países que tienen gran prevalencia de infección por el VIH, el número de resultados positivos será alto, y, como se mencionó anteriormente, la repercusión de un resultado positivo sobre el paciente será grande. Por lo tanto, está muy indicado realizar pruebas de detección del VIH; los pacientes coinfectados pueden beneficiarse accediendo al tratamiento antirretrovírico a medida que los programas de tratamiento de la infección por el VIH se amplían o mediante la administración de cotrimoxazol para prevenir las infecciones oportunistas, aun cuando localmente no se disponga de fármacos antirretrovíricos.^{105,107,108}

Aunque en los países con baja prevalencia de infección por el VIH pocos pacientes tuberculosos estarán infectados por el VIH, siempre se considerará la realización de la prueba en la atención de cada paciente, sobre todo en los grupos con mayor prevalencia de infección por el VIH.

CUADRO 5.

Características clínicas indicadoras de infección por el VIH en los pacientes tuberculosos¹⁰⁵

Antecedentes	<ul style="list-style-type: none">■ Infecciones de transmisión sexual (ITS)■ Herpes zóster (culebrilla)■ Neumonía reciente o recurrente■ Infecciones bacterianas graves■ Tuberculosis tratada recientemente
Síntomas	<ul style="list-style-type: none">■ Pérdida de peso (>10 kg o >20% del peso original)■ Diarrea (>1 mes)■ Dolor retroesternal al deglutir (puede indicar candidiasis esofágica)■ Sensación urente en los pies (neuropatía sensorial periférica)
Signos	<ul style="list-style-type: none">■ Cicatriz de herpes zóster■ Erupciones papulosas cutáneas pruriginosas■ Sarcoma de Kaposi■ Linfadenopatía generalizada simétrica■ Candidiasis oral■ Queilitis comisural (boquera)■ Leucoplasia vellosa oral■ Gingivitis necrosante■ Aftas gigantes■ Úlcera genital dolorosa persistente

Fuente: Modificado de la OMS, 2004¹⁰⁵

Todos los pacientes tuberculosos e infectados por el VIH son o serán candidatos al tratamiento antirretrovírico.

NORMA 13. Se evaluará a todos los pacientes tuberculosos e infectados por el VIH para determinar si el tratamiento antirretrovírico está indicado durante el tratamiento antituberculoso. Se harán los arreglos apropiados para el acceso a los medicamentos antirretrovíricos en el caso de los pacientes en quienes esté indicado el tratamiento. Dada la complejidad de la administración concurrente del tratamiento antituberculoso y del tratamiento antirretrovírico, se recomienda consultar con un médico que sea experto en este campo antes de iniciar el tratamiento concomitante para la tuberculosis y la infección por el VIH, independientemente de cuál enfermedad haya aparecido primero. Sin embargo, no debe retrasarse el inicio del tratamiento antituberculoso. Los pacientes tuberculosos e infectados por el VIH también deben recibir cotrimoxazol como profilaxis de otras infecciones.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

Se han revisado ampliamente los datos científicos sobre la eficacia del tratamiento antituberculoso en los pacientes con coinfección por el VIH en comparación con los que no están infectados por el VIH.^{24,69,72,105,109-112} Estas revisiones indican que, en general, el resultado del tratamiento de la tuberculosis es el mismo en los pacientes infectados por el VIH y los que no lo están, con la excepción notable de que las tasas de mortalidad son mayores en los pacientes con infección por el VIH, probablemente debido en gran parte a las complicaciones de ésta. Con dos excepciones, las pautas de tratamiento antituberculoso son las mismas para los pacientes infectados por el VIH y los que no lo están. La primera excepción es que la tioacetazona, un medicamento usado generalmente en el pasado pero que ya no se recomienda, está contraindicada en los pacientes con infección por el VIH. La tioacetazona se asocia a un gran riesgo de reacciones cutáneas graves en los individuos infectados por el VIH y no debe utilizarse.^{24,105} La segunda, es que los resultados del tratamiento son mejores si se utiliza una pauta que contenga rifampicina durante todo el tratamiento de seis meses.⁷² Por lo tanto, la pauta de seis meses que contiene rifampicina a lo largo de todo el ciclo es preferible en los pacientes con infección por el VIH para reducir al mínimo el riesgo de recaída; sin embargo, al elegir una fase apropiada de continuación del tratamiento deben considerarse el estado de infección por el VIH del paciente, la necesidad (y la disponibilidad) de medicamentos antirretrovíricos y la calidad de la supervisión y el apoyo del tratamiento.

Todos los pacientes tuberculosos e infectados por el VIH son o serán candidatos al tratamiento antirretrovírico, que da lugar a reducciones notables de la morbilidad y la mortalidad en las personas infectadas por el VIH y puede mejorar los resultados del tratamiento antituberculoso. El tratamiento antirretrovírico sumamente activo (TARSA) es la norma internacionalmente aceptada de atención a las personas con infección avanzada por el VIH.

En los pacientes con tuberculosis relacionada con el VIH, el tratamiento de aquélla es la primera prioridad. En circunstancias de infección avanzada por el VIH, la tuberculosis sin tratar puede evolucionar rápidamente hacia la muerte. No obstante, como ya se señaló, el tratamiento antirretrovírico quizá sea la salvación para los pacientes con infección avanzada por el VIH. En consecuencia, el tratamiento concurrente quizá sea necesario en los pacientes con enfermedad avanzada por el VIH (por ejemplo, un número de linfocitos T

CD4+ circulantes <200/μl). Sin embargo, hay que hacer hincapié en que el tratamiento antituberculoso no se debe interrumpir para iniciar el tratamiento antirretrovírico, y en los pacientes con infección por el VIH en fase inicial quizá sea más seguro diferir el tratamiento antirretrovírico al menos hasta la finalización de la fase inicial del tratamiento antituberculoso.¹⁰⁵

Hay varios problemas vinculados con el tratamiento concomitante contra la tuberculosis y la infección por el VIH, como los perfiles de toxicidad superpuestos de los fármacos utilizados, las interacciones farmacológicas (especialmente con rifamicinas e inhibidores de la proteasa), los posibles problemas de cumplimiento del tratamiento con múltiples medicamentos y las reacciones a la reconstitución inmunitaria.^{69,105} En consecuencia, es necesario consultar con un experto en el tratamiento del VIH cuando se deba decidir en qué momento iniciar el tratamiento con fármacos antirretrovíricos, qué fármacos utilizar y el plan para controlar las reacciones adversas y la respuesta a ambos tratamientos. (Como referencia sobre el tratamiento de la tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH, consúltese el manual de la OMS *TB/VIH: manual clínico*.¹⁰⁵)

Los pacientes tuberculosos e infectados por el VIH también deben recibir cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol) como profilaxis de otras infecciones. Varios estudios han demostrado los beneficios de la profilaxis con cotrimoxazol, y la OMS recomienda actualmente esta intervención como parte del paquete de tratamiento de la tuberculosis y la infección por el VIH.^{105,107,113-118}

NORMA 14. En todos los pacientes se hará una evaluación de la probabilidad de farmacorresistencia, basada en los antecedentes de tratamiento previo, la exposición a un posible caso original que tenga microorganismos farmacorresistentes y la prevalencia de farmacorresistencia en la comunidad. Se evaluará siempre la posible farmacorresistencia en los pacientes que no hayan respondido al tratamiento y en los casos crónicos. En el caso de pacientes en los que se considere probable la farmacorresistencia, se realizarán con prontitud un cultivo y pruebas de sensibilidad a la isoniazida, la rifampicina y el etambutol.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

La farmacorresistencia está producida en gran medida por el hombre y es una consecuencia del uso de pautas de tratamiento que no son óptimas y de las interrupciones del tratamiento. Entre los errores clínicos que conducen generalmente a la aparición de farmacorresistencia se encuentran: el fracaso a la hora de proporcionar un apoyo al tratamiento eficaz y de garantizar el cumplimiento terapéutico; no reconocer ni abordar la falta de cumplimiento de los pacientes; las pautas farmacológicas inadecuadas; agregar un solo medicamento nuevo a una pauta que no ha funcionado; y no reconocer la farmacorresistencia existente.¹¹⁹ Además, las afecciones coexistentes asociadas a concentraciones séricas reducidas de los fármacos antituberculosos (por ejemplo, malabsorción, diarrea por tránsito rápido, infección por el VIH o uso de fármacos antifúngicos) también pueden conducir a la adquisición de farmacorresistencia.¹¹⁹



Entre los errores clínicos que conducen generalmente a la aparición de farmacorresistencia se encuentran: el fracaso a la hora de proporcionar un apoyo al tratamiento eficaz y de garantizar el cumplimiento terapéutico; no reconocer ni abordar la falta de cumplimiento de los pacientes; las pautas farmacológicas inadecuadas; agregar un solo medicamento nuevo a una pauta que no ha funcionado; y no reconocer la farmacorresistencia existente.

Las causas programáticas de farmacorresistencia son la escasez de medicamentos y la carencia de existencias, la administración de medicamentos de baja calidad y la ausencia de una supervisión apropiada para impedir la ingestión irregular de los medicamentos.¹¹⁹ Los pacientes con tuberculosis farmacorresistente pueden transmitir la enfermedad a sus contactos. Se ha descrito adecuadamente la transmisión de cepas farmacorresistentes de *M. tuberculosis* en centros de reclusión y en las poblaciones sensibles, en especial las personas infectadas por el VIH.¹²⁰⁻¹²³ Sin embargo, la tuberculosis polifarmacorresistente (tuberculosis causada por microorganismos que son resistentes al menos a la isoniazida y a la rifampicina) puede propagarse en la población en general, según se demostró en China, los estados bálticos y los países de la antigua Unión Soviética.

El factor más importante asociado a la farmacorresistencia es el tratamiento antituberculoso anterior, según muestra el Proyecto Mundial de la OMS/IUATLD sobre la Vigilancia de la Farmacorresistencia Antituberculosa, iniciado en 1994.¹²⁴ En los pacientes anteriormente tratados, las probabilidades de cualquier resistencia son al menos cuatro veces mayores y el de la polifarmacorresistencia al menos diez veces mayor que en los nuevos pacientes (sin tratar).¹²⁴ Los pacientes tuberculosos crónicos (esputo positivo después del retratamiento) y aquellos en los que el tratamiento no ha dado resultado (esputo positivo tras cinco meses de tratamiento) son los que tienen mayor riesgo de sufrir una tuberculosis polifarmacorresistente, en especial si se usó la rifampicina durante todo el ciclo de tratamiento.¹²⁴ Las personas que están en estrecho contacto con pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente confirmada, sobre todo los niños y las personas infectadas por el VIH, también tienen gran riesgo de ser infectados por cepas polifarmacorresistentes. En algunos entornos cerrados, los prisioneros, los individuos que acuden a albergues de personas sin hogar y ciertas categorías de inmigrantes y extranjeros tienen mayor riesgo de padecer tuberculosis polifarmacorresistente.¹¹⁹⁻¹²⁴

La prueba de sensibilidad a fármacos (PSF) realizada con los fármacos antituberculosos de primera línea debe llevarse a cabo en laboratorios de referencia especializados que participen en un programa de garantía de calidad continuo y riguroso. Actualmente, se recomienda realizar la prueba de sensibilidad a fármacos para los medicamentos de primera línea en todos los pacientes con antecedentes de tratamiento antituberculoso: los pacientes a los que no les han dado resultado el tratamiento, especialmente en caso de fracaso de una pauta de retratamiento normalizada, y los casos crónicos tienen la máxima prioridad.¹¹⁹ También se debe realizar una prueba de sensibilidad a fármacos en un aislado inicial en los pacientes que contraen tuberculosis y se sabe que han estado en contacto estrecho con personas con tuberculosis polifarmacorresistente. Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que la infección por el VIH sea un factor de riesgo independiente de farmacorresistencia, los brotes de tuberculosis polifarmacorresistente en los entornos de infección por el VIH y las tasas de mortalidad elevadas en las personas con tuberculosis polifarmacorresistente e infección por el VIH justifican realizar sistemáticamente pruebas de sensibilidad a fármacos a todos los pacientes tuberculosos e infectados por el VIH, siempre que los recursos lo permitan.¹¹⁹

NORMA 15. Los pacientes con tuberculosis causada por microorganismos farmacorresistentes (especialmente los polifarmacorresistentes deben ser tratados con pautas especializadas que contengan medicamentos antituberculosos de segunda línea. Se usarán al menos cuatro fármacos a los que sean sensibles los microorganismos (o se sospeche que lo son), y se administrará tratamiento al menos durante 18 meses. Se requieren medidas centradas en el paciente para garantizar el cumplimiento terapéutico. Se realizará una consulta con un proveedor experimentado en el tratamiento de pacientes con tuberculosis polifarmacorresistente.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

Dado que es muy difícil diseñar ensayos de tratamiento controlado y aleatorizado de la tuberculosis polifarmacorresistente, no se ha llevado a cabo ninguno. Por consiguiente, las recomendaciones actuales se basan en estudios observacionales, en principios microbiológicos y terapéuticos generales, en la extrapolación de los datos científicos obtenidos de los proyectos piloto de tratamiento de la tuberculosis polifarmacorresistente y en la opinión de los expertos.^{125,126} Actualmente, la OMS recomienda tres opciones estratégicas para el tratamiento de la tuberculosis polifarmacorresistente: las pautas normalizadas, las pautas empíricas y las pautas de tratamiento individualizadas. La elección entre estas opciones debe basarse en la disponibilidad de medicamentos de segunda línea y de pruebas de sensibilidad a fármacos de primera y segunda línea, en las modalidades locales de resistencia a fármacos y en los antecedentes del uso de fármacos de segunda línea.¹¹⁹ Los principios básicos del diseño de cualquier pauta son el uso como mínimo de cuatro fármacos con eficacia comprobada o muy probable, la administración de fármacos al menos seis días por semana, la posología de los fármacos determinada por el peso del paciente, el uso de un fármaco inyectable (un aminoglucósido o capreomicina) durante al menos seis meses, la duración del tratamiento de 18 a 24 meses y la observación directa del tratamiento durante todo el ciclo.

Las pautas de tratamiento normalizadas se basan en datos representativos de la vigilancia de la farmacorresistencia o en la historia del uso de medicamentos en el país. Basándose en estas evaluaciones, pueden diseñarse pautas terapéuticas que tengan gran probabilidad de éxito. Las ventajas son la menor dependencia de laboratorios sumamente técnicos, la menor dependencia de la pericia clínica sumamente especializada que se requiere para interpretar los resultados de la prueba de sensibilidad a fármacos, la simplificación de la petición de medicamentos y la ejecución operativa más fácil. Un enfoque normalizado es útil en los entornos donde no se han usado ampliamente fármacos de segunda línea y, en consecuencia, donde el grado de resistencia a estos medicamentos es bajo o nulo.

Las pautas terapéuticas empíricas se usan con frecuencia en grupos específicos de pacientes mientras se esperan los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos. Lamentablemente, se tarda varios meses en obtener los resultados con la mayoría de los métodos de análisis de la sensibilidad a fármacos disponibles. Se recomiendan encarecidamente las pautas empíricas para evitar el deterioro clínico y para prevenir la transmisión de cepas polifarmacorresistentes de *M. tuberculosis* a los contactos, a la espera de los

resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos.¹¹⁹ Cuando ya se conocen los resultados de dichas pruebas, se puede cambiar la pauta empírica por una pauta individualizada. Las iniciativas mundiales en curso para abordar el problema de la tuberculosis polifarmacorresistente probablemente supondrán un acceso más amplio a los laboratorios que realizan pruebas de sensibilidad a fármacos y una obtención más rápida de los resultados.



Las pautas de tratamiento individualizadas (basadas en los perfiles de las pruebas de sensibilidad a fármacos y en los antecedentes de administración de medicamentos en cada paciente, o en las modalidades locales de utilización de fármacos) tienen la ventaja de evitar fármacos tóxicos y costosos a los que sea resistente la cepa polifarmacorresistente. Sin embargo, un enfoque individualizado requiere el acceso a una sustancial capacidad humana, financiera y técnica (laboratorio). Las pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea son muy difíciles de realizar, en gran parte debido a la inestabilidad de los fármacos y al hecho de que las concentraciones críticas para definir la resistencia se acercan mucho a la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada medicamento.¹²⁷ Todavía no se dispone de resultados de pruebas de competencia de laboratorio correspondientes a los fármacos de segunda línea; en consecuencia, poco puede decirse de la fiabilidad de las pruebas de sensibilidad correspondientes.^{124,127} Los médicos que tratan a los pacientes tuberculosos polifarmacorresistente deben ser conscientes de estas limitaciones y han de tenerlas presentes cuando interpreten los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos.

Las recomendaciones actuales de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis polifarmacorresistente pueden encontrarse en <http://www.who.int/tb/en/>.¹¹⁹ Se trata de una intervención de salud compleja, y se recomienda encarecidamente a los médicos que consulten a colegas experimentados en la atención de estos pacientes.

Actualmente, la OMS recomienda tres opciones estratégicas para el tratamiento de la tuberculosis polifarmacorresistente: las pautas normalizadas, las pautas empíricas y las pautas de tratamiento individualizadas.

Normas para las Responsabilidades de Salud Pública



La incapacidad de realizar investigaciones centradas en los contactos supone perder oportunidades para prevenir otros casos de tuberculosis, sobre todo en los niños. Por consiguiente, es necesario realizar esfuerzos más enérgicos para superar las barreras a las prácticas óptimas de control.

NORMA 16. Todos los proveedores de atención a los pacientes tuberculosos deben comprobar que las personas (especialmente los niños menores de 5 años y las personas con infección por el VIH) que estén en estrecho contacto con pacientes que tengan tuberculosis infecciosa sean evaluadas y tratadas de acuerdo con las recomendaciones internacionales. En los niños menores de 5 años de edad y las personas con infección por el VIH que hayan estado en contacto con un caso infeccioso, se hará una evaluación de la infección latente por *M. tuberculosis* y de la tuberculosis activa.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

El riesgo de contraer la infección por *M. tuberculosis* se correlaciona con la intensidad y la duración de la exposición a una persona con tuberculosis infecciosa. Por consiguiente, los contactos estrechos de los pacientes tuberculosos tienen gran riesgo de contraer la infección. La investigación de los contactos se considera una actividad importante para detectar a las personas con tuberculosis que previamente no se detectaron y a las personas que son candidatas al tratamiento de la infección tuberculosa latente.^{128,129}

Previamente se ha revisado el rendimiento potencial de la investigación de contactos en entornos de gran incidencia y de escasa incidencia.^{128,129} En los entornos de incidencia

baja (por ejemplo, Estados Unidos), se ha encontrado que, en promedio, se identifican entre 5 y 10 contactos por cada nuevo caso de tuberculosis. De éstos, aproximadamente en 30% de los casos se encuentra que tienen una infección tuberculosa latente y en 1 a 4% una tuberculosis activa.^{128,130,131} Se han notificado tasas mucho mayores de infección latente y de enfermedad activa en los países de prevalencia alta, donde cerca de 50% de los contactos familiares tiene una infección latente y aproximadamente 10 a 20% presentan una tuberculosis activa en el momento de la investigación inicial.¹²⁹ Una revisión sistemática reciente de más de 50 estudios sobre las investigaciones de contactos familiares en entornos de incidencia alta demostró que, en promedio cerca de 6% (intervalo: 0,5-29%; N = 40 estudios) de los contactos tenía tuberculosis activa.¹³² La mediana del número de contactos familiares que se evaluaron para encontrar un caso de tuberculosis activa fue de 19 (intervalo: 14-300).¹³² La mediana de la proporción de los contactos en los que se encontró una infección latente fue de 49% (intervalo: 7-90%; N = 34 estudios).¹³² La mediana del número de contactos que fueron evaluados para encontrar una persona con infección tuberculosa latente fue de 2 (intervalo: 1-14).¹³² Los datos de este estudio indican que la investigación de los contactos en los entornos de alta incidencia es una estrategia de gran rendimiento para la búsqueda de casos.

Entre los contactos estrechos, hay ciertos subgrupos que tienen un riesgo particularmente elevado de contraer la infección por *M. tuberculosis* y de progresar rápidamente hacia la enfermedad activa: los niños y las personas con infección por el VIH. Los niños (sobre todo los menores de 5 años) son un grupo vulnerable, no sólo debido a la gran probabilidad de progresar de la infección latente a la enfermedad activa, sino porque tienen mayor probabilidad de padecer formas de tuberculosis diseminadas y graves, como la meningitis. Por consiguiente, la Unión recomienda que los niños menores de 5 años que vivan en el mismo hogar que un paciente tuberculoso con baciloscopia de esputo positiva sean objetivo del tratamiento preventivo (tras descartar la tuberculosis para prevenir la monoterapia *de facto* de la tuberculosis).^{65,129} De manera análoga, los contactos que tienen infección por el VIH presentan un riesgo sustancialmente mayor de progresar hacia la tuberculosis activa.

Lamentablemente, la falta de personal y de recursos adecuados en muchas zonas dificulta la investigación de los contactos.^{65,129} Esta incapacidad para realizar las investigaciones previstas de los contactos supone que se desaprovechen oportunidades de prevenir más casos de tuberculosis, sobre todo en los niños. Por lo tanto, es necesario desplegar más esfuerzos para superar estas barreras y optimizar el control de la tuberculosis.

NORMA 17. Todos los proveedores deben notificar tanto los casos nuevos de tuberculosis como los casos de retratamiento, así como los resultados del tratamiento, a las autoridades locales de salud pública, de conformidad con los requisitos legales y las políticas aplicables.

Fundamento lógico y resumen de las pruebas científicas de respaldo

La notificación de los casos al programa local de control de la tuberculosis es una función esencial de salud pública y en muchos países se ordena legalmente. En condiciones ideales, los sistemas de notificación deben estar diseñados, con el apoyo de un marco legal, para recibir e integrar los datos de diversas fuentes, incluidos los laboratorios y las instituciones de atención de salud, así como los profesionales a título individual.

Un sistema de notificación eficaz permite determinar la eficacia general de los programas de control de la tuberculosis, las necesidades de recursos y la auténtica distribución dinámica de la enfermedad en la población en su conjunto, y no sólo en la población atendida por el programa gubernamental de control de la tuberculosis. En la mayoría de los países, la tuberculosis es una enfermedad de notificación obligatoria. Un sistema de registro e identificación de la información sobre los casos de tuberculosis y sus resultados terapéuticos es uno de los elementos clave de la estrategia de DOTS.¹⁰³ Tal sistema es útil no sólo para vigilar el progreso y los resultados del tratamiento de cada paciente sino también para evaluar el desempeño general de los programas de control de la tuberculosis, a nivel local, nacional y mundial, y para indicar los puntos débiles programáticos.¹⁰³

El sistema de registro y notificación permite el seguimiento orientado e individualizado para ayudar a los pacientes que no están logrando avances adecuados (es decir, fracaso del tratamiento).¹⁰³ El sistema también permite evaluar el desempeño del profesional, el hospital o la institución, el sistema local de salud y el país en su totalidad. Por último, un sistema de registro y notificación permite la responsabilización.

Aunque por un lado es esencial informar a las autoridades de salud pública, por otro lado también es fundamental mantener la confidencialidad de los pacientes. Por lo tanto, la notificación debe seguir los canales predefinidos usando procedimientos normalizados que garanticen que sólo las personas autorizadas tengan acceso a la información. Los programas de control de la tuberculosis locales y nacionales deben aplicar tales medidas preventivas para proteger la confidencialidad de la información del paciente.

Notificar los casos al programa local de control de la tuberculosis es una función esencial de salud pública. El sistema de registro e identificación permite el seguimiento orientado e individualizado para ayudar a los pacientes.

Necesidades de Investigación



La investigación en las áreas operativas y clínicas sirve para complementar los esfuerzos continuos centrados en la creación de las herramientas para el control de la tuberculosis: nuevas pruebas diagnósticas, medicamentos y vacunas.

Como parte del proceso de preparación de las NIAA, se identificaron varias áreas clave que requieren más investigación (cuadro 6). Las revisiones sistemáticas y los estudios de investigación (algunos de los cuales se están realizando actualmente) en estas áreas son fundamentales para generar datos para apoyar la asistencia y el control de la tuberculosis racionales y basados en datos científicos. La investigación en estas áreas operativas y clínicas sirve para complementar los esfuerzos continuos centrados en la creación de nuevas herramientas para el control de la tuberculosis: nuevas pruebas diagnósticas,¹³³ medicamentos,¹³⁴ y vacunas.¹³⁵

Las áreas clave que requieren más investigación son:

- Diagnóstico y búsqueda de casos
- Tratamiento, vigilancia, y apoyo
- Salud pública e investigación operativa

CUADRO 6.

Áreas prioritarias de investigación y evaluación

ÁREA DE INVESTIGACIÓN	PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE INVESTIGACIÓN
<p>Diagnóstico y búsqueda de casos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ¿Qué sensibilidad y especificidad tienen los diversos umbrales que definen los crónicos (por ejemplo, dos semanas frente a tres semanas) como prueba de detección para determinar en quién debe descartarse la tuberculosis? ¿Cómo influyen las condiciones locales como la prevalencia de la tuberculosis, la infección por el VIH, el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sobre el umbral? ■ ¿Cuál es la estrategia o el algoritmo óptimo para establecer el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes en quienes se sospecha esta afección, pero cuya baciloscopia de esputo es negativa? ¿Debe modificarse la estrategia en los pacientes infectados por el VIH? ■ ¿Cuál es el algoritmo diagnóstico óptimo para los niños con presunta tuberculosis? ■ ¿Qué función le cabe a las pruebas terapéuticas con antimicrobianos en el diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia negativa? ■ ¿Cuál es el valor y la función de la concentración del esputo para mejorar la exactitud y el rendimiento de la baciloscopia? ■ ¿Cuál es la repercusión del tratamiento con lejía del esputo sobre la exactitud y el rendimiento de la baciloscopia? ■ ¿Cuál es la función, la factibilidad y la aplicabilidad de la microscopía por fluorescencia en condiciones de campo corrientes, tanto en las zonas de alta prevalencia de la infección por el VIH como en las de baja prevalencia? ■ ¿Le cabe alguna función a una búsqueda de casos más intensiva en los entornos donde la infección por el VIH es sumamente endémica? ■ ¿En qué grado contribuye el uso corriente del cultivo a la atención y el control de la tuberculosis en las zonas con prevalencia alta? ■ ¿Tienen alguna aplicación los métodos de cultivo rápidos en los programas de control de la tuberculosis? ■ ¿Qué factores contribuyen a que se retrase el establecimiento del diagnóstico de tuberculosis? ■ ¿Cómo repercute incorporar a pacientes que fueron tuberculosos (o que lo son actualmente), a las organizaciones de pacientes, o a ambos, en la búsqueda activa de casos? ■ ¿Qué funciones de notificación cubren los componentes del sistema de atención de salud diferentes de los proveedores de asistencia directa al enfermo?

ÁREA DE INVESTIGACIÓN	PREGUNTAS ESPECÍFICAS DE INVESTIGACIÓN
<p>Tratamiento, monitoreo y apoyo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ¿Qué intervenciones son eficaces para mejorar el cumplimiento del tratamiento antituberculoso entre los pacientes (adultos y niños)? ■ ¿Qué eficacia tiene el tratamiento observado directamente (TOD) frente a otras medidas, para mejorar el cumplimiento del tratamiento? ■ ¿De qué manera las combinaciones de dosis fijas (CDF) mejoran el cumplimiento? ■ ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento antituberculoso para los pacientes que son seropositivos al VIH? ■ ¿Qué intervenciones ayudan a reducir la mortalidad entre los pacientes tuberculosos infectados por el VIH? ■ ¿Qué eficacia tienen las pautas de tratamiento normalizadas frente a las pautas de tratamiento individualizadas en el tratamiento de la tuberculosis mono y polifarmacorresistente? ■ ¿Qué importancia tienen los resultados de la prueba de sensibilidad a los medicamentos de segunda línea para determinar pautas de retratamiento individualizadas? ■ ¿Qué dosis y duración del tratamiento farmacológico son óptimos en los niños? ■ ¿Cómo repercute incorporar a pacientes que fueron tuberculosos (o que lo son actualmente) o a las organizaciones de pacientes para mejorar el cumplimiento?
<p>Salud pública e investigación operativa</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ ¿Qué efecto ejerce la estrategia de DOTS sobre la transmisión de la tuberculosis en las poblaciones con tasas altas de tuberculosis polifarmacorresistente? ■ ¿Cómo incide la infección por el VIH sobre la eficacia de los programas de DOTS? ■ ¿Qué intervenciones o medidas son útiles para mejorar las prácticas de control de la tuberculosis de los médicos privados? ■ ¿Cómo repercute el tratamiento de la infección tuberculosa latente sobre la carga de tuberculosis en los entornos de alta prevalencia de infección por el VIH? ■ ¿Cómo influye la incorporación de antiguos enfermos (o de enfermos actuales), de las organizaciones de pacientes, o de ambos, en el mejoramiento de los programas de control de la tuberculosis en las regiones con recursos humanos insuficientes? ■ ¿Cuáles son los modelos óptimos de atención integrada para la tuberculosis y la infección por el VIH?

Referencias

1. Hopewell PC, Pai M. Tuberculosis, vulnerability, and access to quality care. *JAMA* 2005;293(22):2790-3.
2. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for WHO Guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2003: 1-24.
3. Hadley M, Maher D. Community involvement in tuberculosis control: lessons from other health care programmes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(5):401-8.
4. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1999.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005;54(RR-17):1-141.
6. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2005: 1-247.
7. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1009-21.
8. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282(7):677-86.
9. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. The evolution of tuberculosis control, and prospects for reaching the millennium development goals. *JAMA* 2005;293:2767-75.
10. Uplekar M. Involving private health care providers in delivery of TB care: global strategy. *Tuberculosis* 2003;83(1-3):156-64.
11. Uplekar M, Pathania V, Raviglione M. Private practitioners and public health: weak links in tuberculosis control. *Lancet* 2001;358(9285):912-6.
12. World Health Organization. Involving private practitioners in tuberculosis control: issues, interventions, and emerging policy framework. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2001: 1-81.
13. World Health Organization. Public-private mix for DOTS. Practical tools to help implementation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2003.
14. Cheng G, Tolhurst R, Li RZ, Meng QY, Tang S. Factors affecting delays in tuberculosis diagnosis in rural China: a case study in four counties in Shandong Province. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99(5):355-62.
15. Lonroth K, Thuong LM, Linh PD, Diwan VK. Delay and discontinuity--a survey of TB patients' search of a diagnosis in a diversified health care system. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(11):992-1000.
16. Olle-Goig JE, Cullity JE, Vargas R. A survey of prescribing patterns for tuberculosis treatment amongst doctors in a Bolivian city. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(1):74-8.
17. Prasad R, Nautiyal RG, Mukherji PK, Jain A, Singh K, Ahuja RC. Diagnostic evaluation of pulmonary tuberculosis: what do doctors of modern medicine do in India? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(1):52-7.
18. Shah SK, Sadiq H, Khalil M, et al. Do private doctors follow national guidelines for managing pulmonary tuberculosis in Pakistan? *East Mediterr Health J* 2003;9(4):776-88.
19. Singla N, Sharma PP, Singla R, Jain RC. Survey of knowledge, attitudes and practices for tuberculosis among general practitioners in Delhi, India. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(5):384-9.
20. Suleiman BA, Houssein AI, Mehta F, Hinderaker SG. Do doctors in north-western Somalia follow the national guidelines for tuberculosis management? *East Mediterr Health J* 2003;9(4):789-95.
21. Uplekar MW, Shepard DS. Treatment of tuberculosis by private general practitioners in India. *Tubercle* 1991;72(4):284-90.
22. World Health Organization. Toman's tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring (second edition). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 1-332.
23. WHO/IUATLD/KNCV. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(3):213-5.
24. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2003.
25. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. Management of tuberculosis. A guide for low income countries. 5th edition. París: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, 2000.

26. World Health Organization. Respiratory care in primary care services: a survey in 9 countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
27. Luelmo F. What is the role of sputum microscopy in patients attending health facilities? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 7-10.
28. Organización Panamericana de la Salud. Control de Tuberculosis en América Latina: Manual de Normas y Procedimientos para programas Integrados. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, 1979.
29. Santha T, Garg R, Subramani R, et al. Comparison of cough of 2 and 3 weeks to improve detection of smear-positive tuberculosis cases among out-patients in India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(1):61-8.
30. Khan J, Malik A, Hussain H, et al. Tuberculosis diagnosis and treatment practices of private physicians in Karachi, Pakistan. *East Mediterr Health J* 2003;9(4):769-75.
31. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, et al. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet* 2001;357(9267):1519-23.
32. Maher D, Harries A, Getahun H. Tuberculosis and HIV interaction in sub-Saharan Africa: impact on patients and programmes; implications for policies. *Trop Med Int Health* 2005;10(8):734-42.
33. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15(2):143-52.
34. Harries A. What is the additional yield from repeated sputum examinations by microscopy and culture? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 46-50.
35. Mase S, Ng V, Henry MC, et al. Yield of serial sputum smear examinations in the evaluation of pulmonary tuberculosis: a systematic review (informe inédito). Ginebra: Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR), Organización Mundial de la Salud, y Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). 2005.
36. Rieder HL, Chiang CY, Rusen ID. A method to determine the utility of the third diagnostic and the second follow-up sputum smear examinations to diagnose tuberculosis cases and failures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(4):384-391.
37. Gopi PG, Subramani R, Selvakumar N, Santha T, Eusuff SI, Narayanan PR. Smear examination of two specimens for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Tiruvallur District, south India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(7):824-8.
38. Van Deun A, Salim AH, Cooreman E, et al. Optimal tuberculosis case detection by direct sputum smear microscopy: how much better is more? *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(3):222-30.
39. Sarin R, Mukerjee S, Singla N, Sharma PP. Diagnosis of tuberculosis under RNTCP: examination of two or three sputum specimens. *Indian J Tuberc* 2001(48):13-16.
40. Steingart KR, Ng V, Henry MC, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity and yield of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review (informe inédito). Ginebra: Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR), Organización Mundial de la Salud, y Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). 2005.
41. Henry MC. Conventional light microscopy versus fluorescence microscopy for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review: University of California, Berkeley, Tesis de maestría, primavera de 2005.
42. Steingart KR, Ng V, Henry MC, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review (informe inédito). Ginebra: Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR), Organización Mundial de la Salud, and Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). 2005.
43. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005;40(10):1500-7.
44. Koppaka R, Bock N. How reliable is chest radiography? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 51-60.
45. Harries A. What are the relative merits of chest radiography and sputum examination (smear microscopy and culture) in case detection among new outpatients with prolonged chest symptoms? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 61-65.

46. Nagpaul DR, Naganathan N, Prakash M. Diagnostic photofluorography and sputum microscopy in tuberculosis case findings. Proceedings of the 9th Eastern Region Tuberculosis Conference and 29th National Conference on Tuberculosis and Chest Diseases 1974, Delhi.
47. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(2):97-107.
48. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3(5):288-296.
49. Bah B, Massari V, Sow O, et al. Useful clues to the presence of smear-negative pulmonary tuberculosis in a West African city. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(7):592-8.
50. Oyewo TA, Talbot EA, Moeti TL. Non-response to antibiotics predicts tuberculosis in AFB-smear-negative TB suspects, Botswana, 1997-1999 (abstract). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001(5(Suppl 1)): S126.
51. Somi GR, O'Brien RJ, Mfinanga GS, Ipuge YA. Evaluation of the MycoDot test in patients with suspected tuberculosis in a field setting in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(3):231-8.
52. Wilkinson D, De Cock KM, Sturm AW. Diagnosing tuberculosis in a resource-poor setting: the value of a trial of antibiotics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(4):422-4.
53. Sterling TR. The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(12):1396-400.
54. van Deun A. What is the role of mycobacterial culture in diagnosis and case finding? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 35-43.
55. Kim TC, Blackman RS, Heatwole KM, Kim T, Rochester DF. Acid-fast bacilli in sputum smears of patients with pulmonary tuberculosis. Prevalence and significance of negative smears pretreatment and positive smears post-treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(2):264-8.
56. Toman K. How many bacilli are present in a sputum specimen found positive by smear microscopy? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 11-13.
57. Toman K. How reliable is smear microscopy? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 14-22.
58. Menzies D. What is the current and potential role of diagnostic tests other than sputum microscopy and culture? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 87-91.
59. Pai M. The accuracy and reliability of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *Natl Med J India* 2004;17(5):233-6.
60. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2004;4(1):6.
61. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):633-43.
62. Flores LL, Pai M, Colford JM, Jr., Riley LW. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol* 2005;5:55.
63. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* En prensa.
64. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):624-32.
65. Gie RP, Beyers N, Schaaf HS, Goussard P. The challenge of diagnosing tuberculosis in children: a perspective from a high incidence area. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S147-9.
66. Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1038-45.
67. Nelson LJ, Wells CD. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15(3):150-4.
68. World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition : guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2000.

69. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):603-62.
70. Gelband H. Regimens of less than six months for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001362.
71. Santha T. What is the optimum duration of treatment? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 144-151.
72. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37(1):101-12.
73. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364(9441):1244-51.
74. Okwera A, Johnson JL, Luzze H, et al. Comparison of intermittent continuous phase ethambutol with two rifampicin containing regimens in human immunodeficiency virus (HIV) infected adults with pulmonary tuberculosis in Kampala, Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 (en prensa).
75. Mitchison DA. Antimicrobial therapy for tuberculosis: justification for currently recommended treatment regimens. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(3):307-315.
76. Frieden TR. What is intermittent treatment and what is the scientific basis for intermittency? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 130-138.
77. Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report: the results up to 24 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Tubercle* 1982;63(2):89-98.
78. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(4 Pt 1):700-6.
79. Tuberculosis Research Centre. Low rate of emergence of drug resistance in sputum positive patients treated with short course chemotherapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(1):40-5.
80. Bechan S, Connolly C, Short GM, Standing E, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis given twice weekly in the workplace in urban South Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997;91(6):704-7.
81. Caminero JA, Pavon JM, Rodriguez de Castro F, et al. Evaluation of a directly observed six months fully intermittent treatment regimen for tuberculosis in patients suspected of poor compliance. *Thorax* 1996;51(11):1130-3.
82. Cao JP, Zhang LY, Zhu JQ, Chin DP. Two-year follow-up of directly-observed intermittent regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis in China. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(5):360-4.
83. Rieder HL. What is the evidence for tuberculosis drug dosage recommendations? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004:141-143.
84. Rieder HL. What is the dosage of drugs in daily and intermittent regimens? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004:139-140.
85. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2001;79(1):61-8.
86. Panchagnula R, Agrawal S, Ashokraj Y, et al. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26(9):703-21.
87. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2003.
88. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(1):10-5.
89. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD003343.

90. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000;355(9212):1345-50.
91. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998;279(12):943-8.
92. Sbarbaro J. What are the advantages of direct observation of treatment? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 183-184.
93. Sbarbaro J. How frequently do patients stop taking treatment prematurely? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 181-182.
94. Pope DS, Chaisson RE. TB treatment: as simple as DOT? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(7):611-5.
95. Gordon AL. Interventions other than direct observation of therapy to improve adherence of tuberculosis patients: a systematic review: University of California, Berkeley, Master's Thesis, Spring 2005.
96. World Health Organization. An Expanded DOTS Framework for Effective Tuberculosis Control. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.
97. World Health Organization. The Global Plan to Stop Tuberculosis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2001.
98. Frieden TR. Can tuberculosis be controlled? *Int J Epidemiol* 2002;31(5):894-9.
99. World Health Organization. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI): Acute Care. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
100. World Health Organization. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI): Chronic HIV care with ARV therapy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
101. World Health Organization. Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI): General principles of good chronic care. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
102. Santha T. How can the progress of treatment be monitored? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 250-252.
103. Maher D, Raviglione MC. Why is a recording and reporting system needed, and what system is recommended? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 270-273.
104. Bock N, Reichman LB. Tuberculosis and HIV/AIDS: Epidemiological and Clinical Aspects (World Perspective). *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(3):337-44.
105. World Health Organization. TB/HIV: A clinical manual. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
106. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002.
107. Nunn P, Williams B, Floyd K, Dye C, Elzinga G, Raviglione M. Tuberculosis control in the era of HIV. *Nat Rev Immunol* 2005;5(10):819-26.
108. UNAIDS/WHO. UNAIDS/WHO Policy Statement on HIV Testing: UNAIDS, 2004: 1-3.
109. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32(4):623-32.
110. Harries A. How does treatment of tuberculosis differ in persons infected with HIV? En: Frieden TR, ed. Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring, 2nd Edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004: 169-172.
111. Hopewell PC, Chaisson RE. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. En: Reichman LB, Hershfield ES, eds. Tuberculosis: a comprehensive international approach, 2nd Edition. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 2000: 525-552.
112. Dlodlo RA, Fujiwara PI, Enarson DA. Should tuberculosis treatment and control be addressed differently in HIV-infected and -uninfected individuals? *Eur Respir J* 2005;25(4):751-7.
113. Chimizi R, Gausi F, Bwanali A, et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole are associated with improved TB treatment outcomes under routine conditions in Thyolo District, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(5):579-85.

114. Chimzizi RB, Harries AD, Manda E, Khonyongwa A, Salaniponi FM. Counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole for TB patients in Malawi: from research to routine implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(8):938-44.
115. Grimwade K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, Gilks CF. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS* 2005;19(2):163-8.
116. Mwaungulu FB, Floyd S, Crampin AC, et al. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 2004;82(5):354-63.
117. Zachariah R, Spielmann MP, Chinji C, et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi. *AIDS* 2003;17(7):1053-61.
118. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Bakali E. Cotrimoxazole prophylaxis in HIV-infected individuals after completing anti-tuberculosis treatment in Thyolo, Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(12):1046-50.
119. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/htm/tb/2006.361) Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2005.
120. Coninx R, Mathieu C, Debacker M, et al. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in prisons. *Lancet* 1999;353(9157):969-73.
121. Edlin BR, Tokars JL, Grieco MH, et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326(23):1514-21.
122. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117(3):177-83.
123. Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(8):695-9.
124. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third Report. The WHO/IUATLD project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.
125. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005;25(5):928-36.
126. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363(9407):474-81.
127. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005;25(3):564-9.
128. Etkind SC, Veen J. Contact follow-up in high and low-prevalence countries. En: Reichman LB, Hershey ES, eds. Tuberculosis: a comprehensive international approach, 2nd Edition. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 2000: 377-399.
129. Rieder HL. Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(12 Suppl 3):S333-6.
130. Mohle-Boetani JC, Flood J. Contact investigations and the continued commitment to control tuberculosis. (Editorial). *JAMA* 2002;287:1040.
131. Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA* 2002;287(8):991-5.
132. Morrison JL, Pai M, Hopewell P. Yield of tuberculosis contact investigations within households in high incidence countries: a systematic review [Abstract 239]. Sociedad de Infectología de los Estados Unidos (IDSA) 43rd Annual Meeting 2005, San Francisco, October 6-9, 2005.
133. Perkins MD. New diagnostic tools for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12 Suppl 2):S182-8.
134. O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med* 2005;26(2):327-40, vii.
135. Brennan MJ. The tuberculosis vaccine challenge. *Tuberculosis* 2005;85(1-2):7-12.

Créditos de las Fotografías

Cubierta: arriba

Perú 1997
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Cubierta: centro

Marruecos 1998
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Cubierta: abajo

India 2004
Fotógrafo: Gary Hampton
Créditos: OMS/TBP/Hampton
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 5

India 2004
Fotógrafo: Gary Hampton
Créditos: OMS/TBP/Gary Hampton
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 11

Etiopía 2003
Fotógrafo: Jan van den Hombergh
Créditos: OMS/TBP/Jan van den Hombergh
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 17

Myanmar 2001
Fotógrafo: Virginia Arnold
Créditos: OMS/TBP/Arnold
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 19

Marruecos 1998
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 21

Perú 1997
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 22

China 2004
Fotógrafo: Pierre Viroit
Créditos: OMS/TBP/Pierre Viroit
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 25

Perú 1997
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 26

India 2004
Fotógrafo: Gary Hampton
Créditos: OMS/TBP/Hampton
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 29

India 2004
Fotógrafo: Gary Hampton
Créditos: OMS/TBP/Gary Hampton
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 30

Perú 1997
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 33

China 2004
Fotógrafo: Pierre Viroit
Créditos: OMS/TBP/Pierre Viroit
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 37

India 2004
Fotógrafo: Gary Hampton
Créditos: OMS/TBP/Gary Hampton
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 38

Uganda 2003
Fotógrafo: Gary Hampton
Créditos: OMS/TBP/Gary Hampton
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 41

Perú 1997
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 43

Sudáfrica 2003
Fotógrafo: Gary Hampton
Créditos: OMS/TBP/Gary Hampton
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 45

Etiopía 2003
Fotógrafo: Jan van den Hombergh
Créditos: OMS/TBP/Jan van den Hombergh
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

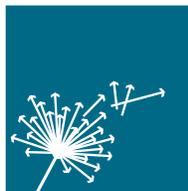
Página 47

Perú 1997
Fotógrafo: Jad Davenport
Créditos: OMS/TBP/Davenport
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

Página 49

China 2004
Fotógrafo: Pierre Viroit
Créditos: OMS/TBP/Pierre Viroit
Fuente: Alianza Alto a la Tuberculosis

DISEÑO Y PRODUCCIÓN DE:



FRANCIS J. CURRY
NATIONAL
TUBERCULOSIS
CENTER

UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, SAN FRANCISCO
www.nationaltbcenter.edu