



PERÚ

Ministerio
de Salud

Programa de Apoyo
a la Reforma del Sector Salud
PARSALUD II



Invirtiendo en nuestro futuro

El Fondo Mundial

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COMORBILIDAD TUBERCULOSIS (TB) Y ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC) EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

31 ENERO 2012

Esta consultoría fue desarrollada en el marco del Proyecto “Haciendo la diferencia: consolidando una respuesta amplia e integral contra la Tuberculosis en el Perú” Octava Ronda Fondo Mundial - Componente Tuberculosis bajo los términos de donación (PER- 809-G07-T suscrito entre el Ministerio de Salud y el Fondo Mundial - Receptor Principal PARSALUD II). Fue preparada por el equipo Consultor: Dr. Max Agüero Fernández, Dr. Hugo Arbañil Huamán, Dr. Renzo Zavala, Dr. Víctor Gonzáles, Dra. Lourdes Kusunoki Fuero, bajo la supervisión de la Coordinadora Técnica, Dra. Rosa Inés Béjar Cáceres– Coordinadora de Proyecto y la Dra. Yuleika Rodríguez Calviño-Especialista de TB del mencionado Proyecto.

ACRÓNIMOS

ASR	Asintomático Respiratorio
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CIE	Código Internacional de enfermedades
DPCA	Diálisis peritoneal continua ambulatoria
DGE	Dirección General de Epidemiología del MINSA
DOTS/TAES	Directly observed treatment short-course (siglas en Inglés)/Tratamiento Acortado Estrictamente supervisado
E	Etambutol
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERC-5	Enfermedad Renal Crónica estadio 5
ESNPCT	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y control de Tuberculosis
ESN ENT	Estrategia Sanitaria Nacional de Enfermedades no Transmisibles
ESSALUD	Seguro social en salud del Perú
FG	Filtrado Glomerular
GI	Gamma Interferón
H	Isoniazida
HD	Hemodiálisis
HTA	Hipertensión arterial
INS	Instituto Nacional de Salud
MDRD /MDRE	Modification of diet in Renal Disease/Modificación de dieta en Enfermedad Renal
MINSA	Ministerio de Salud
MNT	Micobacterias no TB
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAS	Ácido Paraaminosalicílico
PPD	Derivado Proteico Purificado (Siglas en Inglés)
PT	Prueba de Tuberculina

SR	Sintomático respiratorio
SRE	Sintomático respiratorio esperado
SRI	Sintomático respiratorio identificado
TB	Tuberculosis
TB EP	Tuberculosis extra pulmonar
ITBL	Infección Tuberculosis latente
TBP-FP	Tuberculosis pulmonar con frotis positivo
TBP-CP	Tuberculosis pulmonar cultivo positivo
TB MDR	Tuberculosis multidrogo resistente
TB XDR	Tuberculosis extremadamente resistente
TFG	Tasa de filtración glomerular
Z	Pirazinamida

GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA COMORBILIDAD TUBERCULOSIS (TB) Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN.

I. TÍTULO.

Guía técnica para el diagnóstico y manejo de la comorbilidad Tuberculosis (TB) y Enfermedad Renal Crónica (ERC) en el primer nivel de atención.[1, 2]

II. FINALIDAD.

Disminuir la prevalencia de la TB en personas con ERC y fortalecer la efectividad del diagnóstico, tratamiento y apoyar los estándares de calidad de la atención en salud especialmente en los establecimientos del primer nivel de atención de las personas con ERC y TB; propiciar la integración terapéutica de ambas estrategias, ESN PCT y ESN ENT y promover el uso eficiente y racional de los recursos en bienestar de la población.

III. OBJETIVO.

Establecer y estandarizar las normas y procedimientos que aseguren la detección oportuna y el tratamiento de los casos de TB en personas con ERC y el diagnóstico de ERC en los casos de personas con TB, en los establecimientos del primer nivel de atención a fin de contribuir a disminuir la incidencia, prevalencia y mortalidad por ambas patologías.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

En todos los establecimientos de salud del primer nivel de atención del MINSA considerando al Modelo de Atención Integral de Salud de la persona, con enfoque en la familia y la comunidad y teniendo en cuenta su capacidad resolutive y nivel de complejidad asegurando un adecuado nivel de referencias y contra referencias en los diversos niveles de complejidad.

V. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- Despistaje de rutina para diagnóstico temprano de TB activa y diagnóstico de TB latente en personas con ERC según Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis.[3]
- Diagnóstico y manejo de ERC en las personas con TB.

5.1 CODIFICACIONES RELACIONADAS. CIE -10

A15 Tuberculosis del tracto respiratorio diagnosticada microbiológica o histológicamente

- A15.0: Tuberculosis pulmonar evidenciada microscópicamente pero sin cultivo confirmativo
- A15.1 Tuberculosis pulmonar diagnosticada a partir de un cultivo
- A15.2 Tuberculosis pulmonar diagnosticada histológicamente
- A15.3 Tuberculosis pulmonar sin especificar el método de diagnóstico
- A15.6 Pleuritis tuberculosa bacteriológica o histológicamente demostrada

A16 Tuberculosis del tracto respiratorio sin demostración bacteriológica o histológica

- A16.0 Tuberculosis pulmonar no probada bacteriológica o histológicamente
- A16.5 Pleuritis tuberculosa sin indicación de las pruebas de diagnóstico

A17 Tuberculosis del sistema nervioso

- A17.0 Meningitis tuberculosas.
- A17.1 Tuberculoma meníngeo
- A17.9 Tuberculosis del Sistema Nervioso sin especificar

A18 Tuberculosis en otros órganos

- A18.0 Tuberculosis de los huesos y las articulaciones
- A18.1 Tuberculosis del sistema urogenital
- A18.2 Tuberculosis de los ganglios linfáticos periféricos
- A18.3 Tuberculosis del intestino, peritoneo y ganglios linfáticos mesentéricos
- A18.8 Tuberculosis en otros órganos sin especificar

A19 Tuberculosis Miliar

- A19.9 Tuberculosis miliar sin especificar

Diabetes

- E10 Diabetes Mellitus 1
- E11 Diabetes Mellitus 2
- R73.0 Anormalidades en la prueba de tolerancia a la glucosa
- E11.4 Diabetes mellitus no insulino dependiente con complicaciones neurológicas
- E11.2 Diabetes mellitus no insulino dependientes con complicaciones renales

Otros

- Z11.1 Examen especial de descarte de TB
- 29.2 Quimioprofilaxis

VI. CONSIDERACIONES GENERALES.

6.1 DEFINICIONES OPERATIVAS

6.1.1 Relacionadas a Tuberculosis:[3]

Caso de tuberculosis

Es toda persona a la que se diagnostica tuberculosis, con o sin confirmación bacteriológica y a quien se decide indicar y administrar un tratamiento antituberculoso.

Desde el punto de vista epidemiológico, adquieren especial prioridad los enfermos con TB pulmonar frotis positivo por constituir la principal fuente de transmisión.

Caso de Tuberculosis pulmonar con frotis positivo (TBP- FP)

Es el caso de TB Pulmonar, que tiene confirmación a través del frotis directo positivo.

Caso de Tuberculosis pulmonar cultivo positivo (TBP - CP)

Es el caso de TB pulmonar, en que luego del seguimiento diagnóstico se ha demostrado la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* en cultivo, teniendo baciloscopías negativas. Su diagnóstico es responsabilidad del médico tratante del establecimiento de salud.

Caso de Tuberculosis Pulmonar Bk (-) y cultivo (-)

Es el caso de TB pulmonar, a la que se le ha realizado el procedimiento de seguimiento diagnóstico presentando bacteriología negativa y a quien se decide iniciar tratamiento antituberculoso por otros criterios (clínico epidemiológico, diagnóstico por imágenes, inmunológico, anatomopatológico). Su diagnóstico es de responsabilidad del médico tratante del establecimiento de salud.

Caso de Tuberculosis Extra pulmonar (TB EP)[3, 4]

Es el caso a quien se diagnostica tuberculosis en otro(s) órgano (s), que no sean los pulmones. Las formas extra pulmonares más frecuentes en el país son la pleural, ganglionar e intestinal.

Todo material biológico obtenido (líquidos o biopsia), existiendo sospecha de tuberculosis deberá ser enviado a laboratorio, garantizando el envío de DOS muestras.

- El líquido obtenido se remitirá para estudio bacteriológico (baciloscopía y cultivo)
- Con la biopsia obtenido enviar una muestra conservada en suero fisiológico, para el estudio bacteriológico (BK directo y cultivo) y la segunda muestra, conservada en formol, para estudio anatomopatológico.

La presencia de granuloma de tipo “específico” (caseoso) en tejidos a la microscopía óptica, da el diagnóstico anatomopatológico presuntivo de tuberculosis. Su diagnóstico es responsabilidad exclusiva del médico tratante del establecimiento de salud. Se considera como médico tratante al médico cirujano encargado de la atención de pacientes con tuberculosis en el establecimiento de salud.

En los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que son sintomáticos respiratorios, solicitar además baciloscopías y cultivo de esputo, para descartar Tuberculosis Pulmonar.

Los casos de TB Pulmonar Frotis Positivo más TB extrapulmonar, serán notificados como TB Pulmonar en el informe operacional.

Casos de Tuberculosis Multidrogo resistente (TB MDR)

Es aquella tuberculosis ocasionada por bacilos multidrogorresistentes.

Bacilos Multidrogorresistentes: son bacilos resistentes a por lo menos Isoniazida y Rifampicina.

La Multidrogorresistencia es la forma más severa de resistencia bacteriana en la actualidad.

Caso de TB Extremadamente resistente (TB XDR)[3, 5-7]

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

- Núcleo del tratamiento de la TB sensible: R-H

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

Son raros los casos XDR que tienen resistencia únicamente a 2 drogas de segunda línea.

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

TB Latente / Infección TB [4, 8, 9]

Definida como aquella que presenta las bacterias de la TB vivas, pero inactivas, controladas por el organismo mediante su sistema inmunológico competente, asintomático e incapaz de infectar, pero que podría activarse más adelante. La manera de diagnóstico de la TB latente es mediante la aplicación de la prueba de la Tuberculina o PPD.

Derivado Proteico Purificado (PPD) / Prueba de Tuberculina (PT)

Es una sustancia biológica que permite detectar la infección tuberculosa y debe ser conservado en envase oscuro a la temperatura de +2 a +8°C. Es un derivado proteico purificado de muestras de bacilos *Mycobacterium tuberculosis*, del bacilo de la vacuna BCG y de *M. ambientales*. La aplicación del PPD, su posterior lectura y reporte es la prueba de la Tuberculina.

Una induración mayor a 10mm, obliga a buscar enfermedad tuberculosa en la persona evaluada. En el caso de enfermedades con inmunosupresión este valor es positivo a partir de 5 mm. El médico tratante interpretará el resultado, de acuerdo a las características clínicas, epidemiológicas y nutricionales.

Contacto TB [3]

Se denomina contacto a las personas que conviven con la persona afectada de Tuberculosis, para ello se debe tener en cuenta la definición de contacto intradomiciliario y extradomiciliario

- Contacto intradomiciliario: Es aquella persona que reside en el domicilio del paciente con tuberculosis
- Contacto extra-domiciliario: Es aquella persona que no reside en el domicilio del paciente con TB, sin embargo comparten ambientes comunes (colegios, trabajos, guarderías, albergues). Así mismo son considerados en esta categoría parejas, amigos y familiares que frecuentan a la persona afectada.

El examen de contactos tiene como objetivo detectar casos de Tuberculosis en este grupo de personas y prevenir el riesgo de enfermar.

El examen de contactos de un enfermo con Tuberculosis Pulmonar es prioritario porque son las personas que han estado expuestas al contagio y tienen mayor posibilidad de haberse infectado recientemente y de desarrollar la enfermedad.

Control de contactos [3]

Se define como la evaluación integral y seguimiento de cada una de estas personas. Tiene como objetivos prevenir la infección y el desarrollo de enfermedad Tuberculosa además de detectar casos de tuberculosis entre los contactos. Es prioritario el control de contactos de un enfermo TBP FP, porque son las personas que tienen mayor probabilidad de haberse infectado recientemente y desarrollar la enfermedad.

Quimioprofilaxis [3, 8]

Es la administración de Isoniazida durante 6 meses a personas en riesgo de ser infectadas o enfermar de tuberculosis, con el objetivo de prevenir la enfermedad tuberculosa.

La administración de quimioprofilaxis al contacto se podrá repetir en circunstancias que se encuentre expuesto a un evento de tuberculosis activa.

La indicación de la quimioprofilaxis será de responsabilidad exclusiva del médico tratante del establecimiento de salud.

La organización y cumplimiento de la profilaxis estará bajo responsabilidad de la enfermera de la ESN-PCT del establecimiento de salud. Se entregarán las tabletas de Isoniacida en forma semanal, realizando el registro de la fecha de entrega en la tarjeta de caso índice.

La Isoniacida se administra a razón de 5mg/kg de peso/día, no debiendo exceder los 300 mg diarios en una sola toma, por vía oral, durante 6 meses, con excepción de las personas con infección VIH, en las cuales se administrará por 12 meses.

La quimioprofilaxis es gratuita en todos los establecimientos de salud.

Detección de casos [3]

Es la actividad orientada a identificar precozmente a las personas afectadas con tuberculosis. Se realizará permanentemente a través de la identificación y examen inmediato de los sintomáticos respiratorios, que se detectan durante la atención de salud en cualquier área/servicio del establecimiento.

Sintomático Respiratorio (SR)

Es toda persona que presenta tos con expectoración por más de 15 días.

Sintomáticos Respiratorios Esperados (SRE)

Es el número de sintomáticos respiratorios que se espera encontrar en el periodo informado. En el Perú por cada 100 atenciones en mayores de 15 años, se espera encontrar 05 sintomáticos respiratorios promedio.

Sintomático Respiratorio Identificados (SRI)

Es la persona detectada e inscrita en el Libro de Registro de Sintomáticos Respiratorios.

Sintomático Respiratorio Examinado (SREx)

Es el Sintomático Respiratorio al que se le realiza una o más baciloscopías de esputo.

Baciloscopía [3]

Examen microbiológico realizado a la muestra de esputo con el propósito de buscar bacilos de *M. tuberculosis*.

Es la herramienta fundamental rutinaria para el diagnóstico de la tuberculosis y para el seguimiento del tratamiento de las personas con tuberculosis.

Informe de resultados de baciloscopía:

Negativo (-): No se encuentra bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en 100 campos microscópicos

Positivo (+): Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados

Positivo (++) : De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados

Positivo (+++): Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados

Cultivo [3]

Es el método bacteriológico más sensible y específico para detectar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias. Aporta de 20 a 25% de casos más a lo diagnosticado por baciloscopia.

Prueba de Sensibilidad [3]

Es un examen para determinar la sensibilidad o resistencia de una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos.

En el país se ha implementado el método de las proporciones que consiste en determinar la proporción de mutantes resistentes de una población a una o más drogas.

La prueba de sensibilidad a drogas de primera línea, será de responsabilidad de los Laboratorios de Referencia Regional validados y del Instituto Nacional de Salud (INS).

La prueba de sensibilidad a drogas de primera y segunda línea (método de Agar en Placa), y el desarrollo de pruebas de sensibilidad a Micobacterias no Tuberculosas (MNT), será de responsabilidad del Laboratorio de Referencia de Micobacterias del INS.

Pruebas rápidas de Sensibilidad [3]

BACTEC 460 TB es responsabilidad del INS

GRIESS, es una prueba directa a partir de muestras de esputo. Detecta resistencia a Isoniacida y Rifampicina y será de responsabilidad de los laboratorios de referencia regional y de laboratorios intermedios validados.

MODS, es otra alternativa de prueba directa a partir de muestras de esputo, detecta resistencia a Isoniacida y Rifampicina y será de responsabilidad de los laboratorios de referencia regional y de laboratorios intermedios validados.

6.1.2 Relacionadas a la Enfermedad Renal Crónica [9]

Caso de Enfermedad Renal Crónica

Persona que presenta daño renal por 3 meses o más, independientemente del diagnóstico; o que presenta disminución de la función renal con depuración de creatinina

en orina de 24 horas (TFG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, durante al menos, tres meses, con o sin daño renal aparente.

Caso de Enfermedad Renal Crónica Terminal

Persona que presenta daño renal por 3 meses o más, independientemente del diagnóstico; o que presenta disminución de la función renal con depuración de creatinina en orina de 24 horas (TFG) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, durante al menos, tres meses, con o sin daño renal aparente.

6.2 CONCEPTOS BÁSICOS

6.2.1 Relacionados a TB

Tuberculosis Pulmonar [3, 4, 8]

Enfermedad infectocontagiosa transmisible, generalizada, causada por una bacteria (bacilo *Mycobacterium tuberculosis*) de características aeróbicas y que se asienta en el pulmón del cual se puede diseminar a los demás órganos de la economía.

Tuberculosis Extra Pulmonar [3]

Es el diagnóstico de tuberculosis en otro(s) órgano(s) que no son los pulmones. Las formas extra-pulmonares más frecuentes en el país son la pleural, ganglionar e intestinal. Todo material biológico obtenido (líquidos o biopsia), existiendo sospecha de tuberculosis, deberá ser enviado a laboratorio, garantizando el envío de DOS muestras.

La presencia de granuloma de tipo “específico” (caseoso) en tejidos a la microscopía óptica, da el diagnóstico anatomopatológico presuntivo de tuberculosis. Se debe confirmar con el cultivo enviado paralelamente al momento de la biopsia. Su diagnóstico es responsabilidad exclusiva del médico tratante del establecimiento de salud. Se considera como médico tratante al médico cirujano encargado de la atención de la persona con tuberculosis en el establecimiento de salud. En las personas con TB EP, que también sean SR, solicitar además baciloscopías y cultivo del esputo, para descartar TB pulmonar. Los casos de TBEP, mas TBP, serán notificados como TBP en el informe operacional.

Tuberculosis latente (TB infección) [4, 6-8, 10]

Definida como aquella que presenta las bacterias del *Mycobacterium tuberculosis* vivas, pero inactivas, controladas por el organismo con el sistema inmunológico competente, es asintomático e incapaz de infectar, pero que podría activarse más adelante.

La mayoría de las personas que inhalan las bacterias de la tuberculosis se infectan, especialmente en países con elevadas tasas de morbilidad como el nuestro (grandes cantidades de enfermos contagiosos), su organismo puede combatir las bacterias para impedir que se multipliquen, las bacterias se vuelven inactivas, pero siguen estando vivas en el cuerpo y pueden activarse más adelante. Esto se denomina infección de tuberculosis latente.

Las personas con infección de tuberculosis latente:

- no tienen síntomas, ni signos de la enfermedad.
- no pueden transmitir la tuberculosis a otras personas
- por lo general tienen una reacción positiva a la prueba cutánea de la tuberculina o un resultado positivo en la prueba de sangre de citoquinas (gamma interferón).
- pueden desarrollar una tuberculosis activa si no reciben tratamiento para la Infección de tuberculosis latente.

En muchas personas, la infección de tuberculosis latente nunca se convertirá en enfermedad de tuberculosis activa. En estas personas, las bacterias de la tuberculosis permanecen inactivas durante toda la vida, sin provocar la enfermedad. Pero en otras personas, especialmente las que tienen sistemas inmunitarios débiles, las bacterias se vuelven activas y provocan la enfermedad de tuberculosis activa.

Tuberculosis Activa (TB enfermedad) [4, 9]

Las bacterias de la tuberculosis se activan si el sistema inmunitario no puede detener su proliferación, luego las bacterias activas comienzan a multiplicarse en el cuerpo y provocan la enfermedad de tuberculosis activa. Las bacterias atacan al cuerpo y destruyen sus tejidos, cuando esto sucede en los pulmones, pueden producir destrucción del tejido pulmonar.

Algunas personas contraen la enfermedad de tuberculosis activa poco después de adquirir la infección, antes de que las defensas de su sistema inmunitario puedan combatir las bacterias de la tuberculosis. Otras personas se enferman más adelante, cuando su sistema inmunitario se debilita por causas diversas.

El sistema inmunitario se debilita en las personas que presentan alguna de las siguientes afecciones o condiciones:

- Diabetes Mellitus DM
- Silicosis
- Cáncer de cabeza o de cuello
- Leucemia o enfermedad de Hodgkin
- Enfermedad renal grave ERC
- Tratamientos con cortico esteroides con antecedente de trasplante de órgano.
- Tratamiento especializado para la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn.
- Bajo peso corporal
- Consumo de drogas
- Hipertensión arterial

Los síntomas de la tuberculosis dependen del sistema orgánico afectado y donde estén proliferando las bacterias de la tuberculosis. En este sentido, la tuberculosis pulmonar puede provocar síntomas y signos como:

- Tos intensa que dura 3 semanas o más,
- Dolor en el pecho,
- Tos con sangre o esputo (flema que sale del interior de los pulmones),

Otros síntomas y signos de la tuberculosis activa son: debilidad o cansancio, pérdida de peso, falta de apetito, escalofríos, fiebre, sudores por la noche y otras menos específicas.

El Derivado Proteico Purificado PPD [4]

Es una sustancia biológica que permite detectar la infección tuberculosa y debe ser conservado en envase oscuro a la temperatura de +2 a +8°C. La dosis exacta que deberá administrarse es de 0.1 ml vía intradérmica. La lectura del PPD se deberá realizar después de 48-72 horas de aplicado. Al producirse la reacción se observará un área de enrojecimiento (eritema) y un área de induración (pápula) de la piel. Luego se procede a medir el diámetro de la induración. El resultado deberá informarse en milímetros (mm). Una induración mayor a 10mm, obliga a buscar enfermedad en el niño. En el caso de enfermedades con inmunosupresión este valor es positivo a partir de 5

mm. El médico tratante interpretará el resultado, de acuerdo a las características clínicas, epidemiológicas y nutricionales. Los resultados falsos negativos de la Prueba de la Tuberculina incluyen: Mala cadena frío, defectos de técnica, errores en la lectura o enfermedades con inmunodepresión incluida la TB grave y el periodo ventana entre 2 a 10 semanas.

Periodo ventana en PPD [4].

Se produce luego de la infección M.TB, entre 2-12 semanas debido a la demora que se produce en el traslado de la información que los Linfocitos-T sensibilizados, pasen a circulación y luego así, puedan reconocer a la tuberculina en la epidermis.

Para confirmar el periodo ventana se deberá repetir la prueba y a fin de establecer o no la presencia de infección TB, entre la tercera y doceava semanas luego de producida la probable infección.

La prueba de la Tuberculina (PT) es el método de elección para el diagnóstico de la Infección TB a pesar que tiene sus limitaciones: Baja sensibilidad en personas con inmuno supresión, dificultades en niños de corta edad, no usarlo en menores de 6 meses de edad y además presenta muchos falsos negativos debido a: Errores en su administración, la lectura y la falta de la segunda visita.

Determinación del gamma interferón (GI) [4, 11, 12]

La detección del gamma interferón en sangre (GI), se basa en la detección de una *citoquina* fundamental en el control de infección Tuberculosa, que se libera como respuesta a la estimulación in vitro de células T sensibilizadas con Antígenos específicos de *Mycobacterium TB*.

En la actualidad se emplean para la estimulación de las células T los antígenos de la región genética RD1 y de la región genética RD 11, las cuales están presentes en el complejo *Mycobacterium TB* pero ausentes tanto en la vacuna BCG, como en la mayoría de las restantes *Micobacterias*, excepto *M. Kansaii*, *M. Marinum* y *M. Szulgai*.

Las técnicas del GI, permiten discriminar a los individuos infectados por *M. Tuberculosis* de los vacunados por BCG y de los infectados por otras *Micobacterias*, excluyendo las mencionadas. Además incorporan controles para detectar anergia y excluir así, a los falsos negativos.

Otras ventajas adicionales de la GI frente a la PT es que son objetivas, puede repetirse en caso necesario, se elimina la visita de lectura, mejorando la adherencia y

son fáciles de estandarizar y aplicar en el laboratorio, permiten la inclusión de controles positivos para detectar a los pacientes anérgicos y, al realizarla en el laboratorio, se respeta la intimidad del individuo. El mayor inconveniente es su mayor costo económico respecto a la PT. En países con elevada prevalencia de TB es la opción más costo efectivo.

En la actualidad se dispone de dos pruebas comercializadas del GI a saber: una que utiliza técnicas de Elisa y la otra basada en la técnica Elispot. Ambas pruebas presentan ventajas operacionales respecto al uso de la PT y son más específicas en la población vacunada con BCG. Identifican un exceso de falsos positivos en niños, atribuibles a infecciones por especies distintas de *M. Tuberculosis*. Existe una elevada concordancia entre ambas pruebas de GI. Algunas sociedades científicas médicas como la Británica, Italiana y la Española ya las han introducido en sus guías de manejo de control de tuberculosis. En los Estados Unidos, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), recomiendan el uso indistinto de la Prueba de Tuberculina o Gamma Interferón, para el diagnóstico de infección TB latente.[4, 10]

6.2.2 Relacionados a Enfermedad Renal Crónica

Evaluación de la función renal

La determinación de creatinina sérica no debe ser utilizada como único parámetro para evaluar la función renal. Si está alterado el valor derivar al establecimiento de salud de mayor complejidad para su evaluación con el nefrólogo o el médico internista. La estimación del Filtrado Glomerular (FG) a través de ecuaciones es el mejor índice disponible en la práctica clínica para evaluar la función renal. La medida del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no supera, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del FG obtenido a partir de las ecuaciones.[9]

Todo paciente con ERC (insuficiencia renal (FG < 60ml/min) y/o daño renal) debe seguir estudios que determinen el estadio evolutivo, la potencial reversibilidad de la enfermedad, el pronóstico y permitan optimizar las opciones terapéuticas.

MDRD

Para la estimación del FG recomendamos la fórmula del estudio MDRD/MDER (Modification of Diet in Renal Disease siglas en Inglés/ Modificación de dieta en enfermedad renal). Como alternativa puede utilizarse la fórmula de Cockcroft-Gault:

FG estimado = $186 \times (\text{creatinina (mg/dL)}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

Fórmula Cockcroft-Gault [5, 9]

Depuración de Creatinina = $\text{Peso corporal ideal} \times \frac{(140 - \text{Edad en años})}{72} \times \frac{\text{mL/min}}{\text{Creatinina Sérica}} \times (0,85 \text{ si es mujer})$

O Tasa de Filtrado Glomerular = $\frac{140 - \text{Edad en años}}{72} \times \frac{\text{mL/min}}{\text{Creatinina Sérica}} \times (0,85 \text{ si es mujer})$

ESTADIOS DE LA ERC [5, 9]

Estadíos y grado de severidad de la insuficiencia renal crónica según depuración de creatinina:

Estadio	Grado	Depuración de creatinina FG(mL/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal	≥ 90 mL/min
2	Leve	60-89 mL/min
3	Insuficiencia Renal Moderada	30-59 mL/min
4	Insuficiencia Renal Avanzada	10-29 mL/min
5	Insuficiencia Renal Terminal	menos de 10 mL/min

Los estadios 3-5 constituyen lo que se conoce habitualmente como Insuficiencia Renal. Estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses.

6.3 REQUERIMIENTOS BÁSICOS

Para la atención de personas con la comorbilidad ERC – TB considerar recursos humanos, equipos y materiales según la categoría del establecimiento.[2]

6.3.1 Para establecimientos Nivel I-1 - I-3

6.3.1.1 Recursos Humanos (según corresponda)

- 01 Médico General o,
- 01 Consultor local o,
- 01 Enfermera

6.3.1.2 Materiales y equipos

- Para atención

Balanza
Tallímetro
Tensiómetro y estetoscopio
Termómetro

6.3.2 Para establecimientos Nivel I-4

6.3.2.1 Recursos Humanos (según corresponda)

- 01 Médico General o,
- 01 Consultor local
- 01 Enfermera
- 01 Profesional en laboratorio

6.3.2.1.1 Materiales y equipos

- Para atención

Balanza
Tallímetro
Tensiómetro y estetoscopio
Termómetro

- Para diagnóstico

Laboratorio para procesar:
Creatinina,
Glicemia
Examen de orina completo.

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

7.1 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL PROCESO O PROCEDIMIENTO.

Todas las personas con diagnóstico de ERC deberán tener una evaluación anual que involucra historia clínica completa, haciendo énfasis en la historia de contacto TB reciente, especialmente de contacto TBP frotis positivo, antecedente de TB tratada inadecuada o historia de secuela TB sin tratamiento. Algún otro factor de riesgo o de inmunosupresión asociado, DM, ERC; síntomas y/o signos del órgano comprometido, síntomas y/o signos generales y un examen físico minucioso para el descarte de TB activa o infección tuberculosa latente.[3, 4, 8]

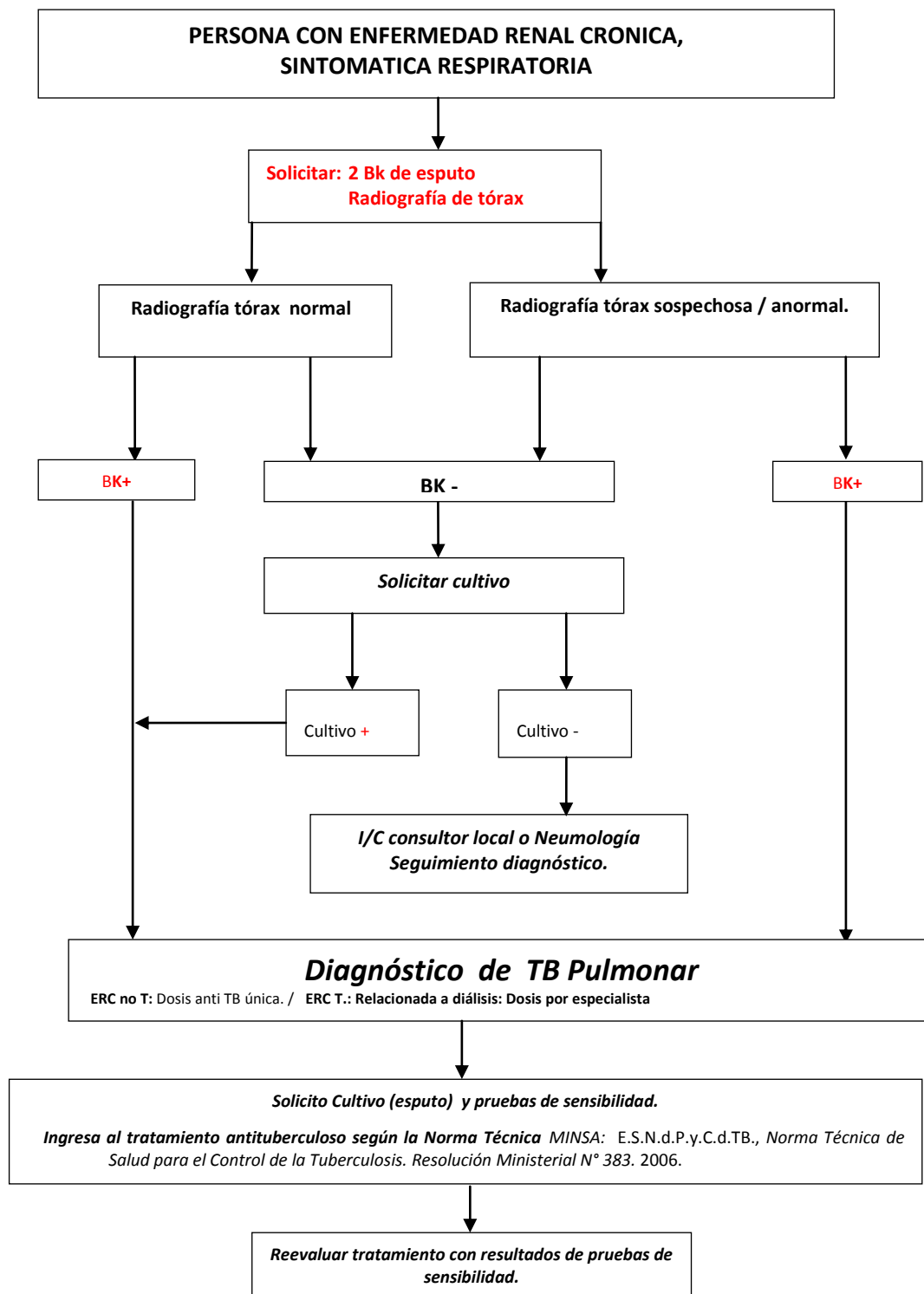
7.1.1 Diagnóstico de TB pulmonar en personas con ERC, sintomática respiratoria SR

- Todas las personas con ERC sintomáticas respiratorias, deben ser evaluadas con radiografía de tórax y exámenes de Bk de esputo directo y cultivo. Los resultados de dichos exámenes serán motivo de una reevaluación del paciente.
- La tuberculosis activa debe buscarse en los pacientes con ERC que tienen radiografía de tórax anormal o una historia anterior de TB pulmonar o extra-pulmonar y que no hayan sido tratados previamente.[13, 14]
- Toda persona con ERC, sintomática respiratoria y que presenta resultado de radiografía de tórax *normal o sospechosa*, pero con resultado de Bk de esputo positivo, deben ser direccionados al ambiente de la ESL PCT, para iniciar el tratamiento anti TB según la Norma Técnica. Antes de iniciar el tratamiento se deberá solicitar cultivo de esputo y pruebas de sensibilidad convencionales y rápidas.[3]
- En el caso de que la persona con ERC presente resultados de Bk negativos, se debe realizar el seguimiento diagnóstico, con BK de esputo seriado, incluso realizar cultivo de BK por esputo inducido y pruebas rápidas. Si alguno de los exámenes de Bk o el cultivo saliera positivo, debe ser remitido inmediatamente a la ESL PCT, para el respectivo tratamiento específico y supervisión, según la Norma Técnica de salud para el control de la TB, MINSA 383, 2006 de la ESN PCT.[3, 4, 8]
- En caso la persona con ERC, SR, continuara resultados de Bk en esputo negativos y cultivo negativo, debe ser derivado para evaluación del médico

consultor local de la ESL PCT y/o al servicio de Neumología para que se realice el seguimiento diagnóstico respectivo y el descarte de TB pulmonar activa.[4, 8]

- No olvidar la necesidad de reevaluar el caso, al momento que lleguen los resultados de la sensibilidad solicitadas inicialmente, realizando la interconsulta de ser necesario con el consultor local de TB o servicio de Neumología, para los cambios que se requieran.

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR EN PERSONAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

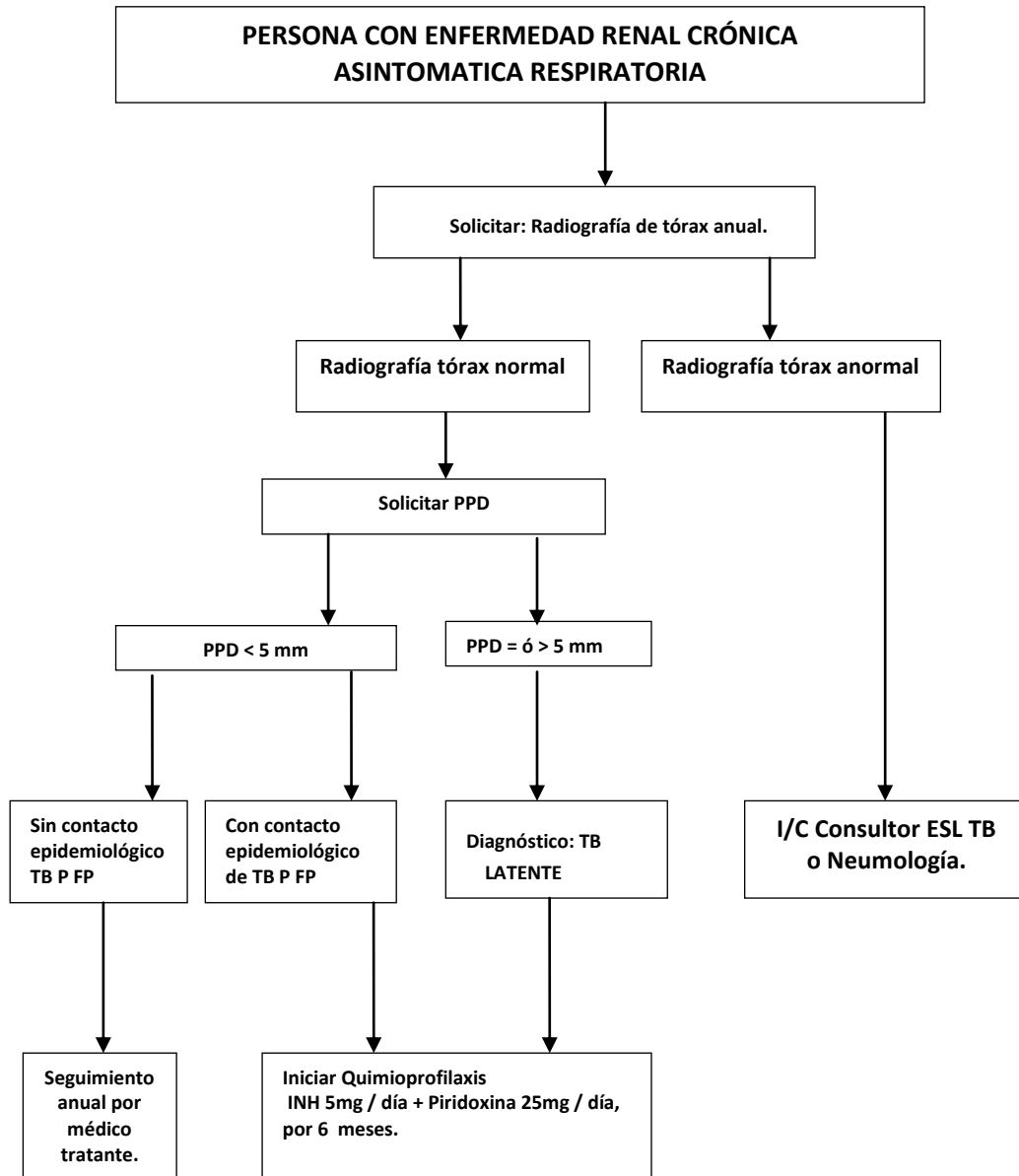


7.1.2 Diagnóstico de TB latente en personas con ERC, asintomática respiratoria

(ASR)

- Toda persona con diagnóstico de ERC *sin síntomas respiratorios y tampoco síntomas generales o de algún otro órgano o sistema*, debe hacerse una evaluación anual con una historia clínica completa, verificando la existencia o no de síntomas respiratorios y de otros órganos o sistemas o la existencia de algún dato epidemiológico del paciente de contacto TB cercano o probable,
- Se debe completar con una evaluación de la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) y una radiografía de tórax.[8]
- Si la persona con ERC ASR presentara PPD negativo (<5 mm) y radiografía de tórax normal, deberá tener un control anual en el establecimiento de salud donde está siendo tratado por ERC. [15].
 - Las personas con ERC sin síntomas con radiografía de tórax normal y que presentan resultados de PPD >5mm, presentan TB latente. Deben recibir quimioprofilaxis (Isoniazida 5 mg/kg/día + piridoxina 25 mg/día)/ 6 meses.
 - De igual manera recibirán quimioprofilaxis todos los contactos cercanos de pacientes con TBP frotis positivo, como lo establece la Norma técnica de salud para el control de TB en el Perú, luego de haber descartado la enfermedad activa de la TB.[4, 8]
 - Las personas con ERC estadio 5 y en evaluación para trasplante, sin síntomas y con radiografía de tórax normal y con resultados de PPD > 0 mm < de 5 mm, por tener una enfermedad de riesgo para desarrollar TB, deben recibir quimioprofilaxis (Isoniazida 5 mg/kg/día + piridoxina 25 mg/día)/ 6 meses.[4, 8, 16]
- Cuando las personas con ERC ya hubieran recibido quimioprofilaxis en los últimos 5 años, serán observados semestral y anualmente.
- En caso que la radiografía de tórax sea anormal y la ERC, se encuentre sin síntomas respiratorios, esta persona debe ser evaluada por el médico consultor del programa de TB y/o neumólogo a fin de establecer el manejo que requiera su caso.[4, 8]

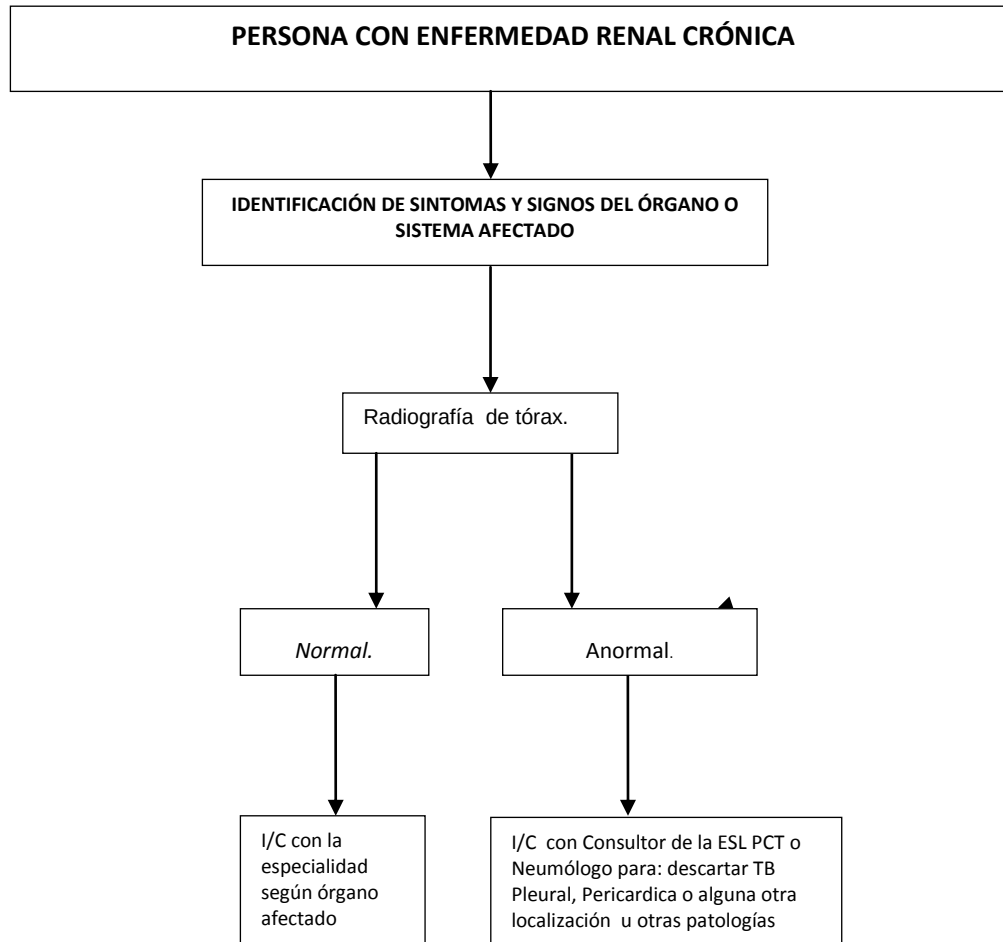
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PERSONAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



7.1.3 Diagnóstico de TB Extra pulmonar en personas con ERC, con síntomas generales y de otros órganos y sistemas

- A toda persona con ERC que presenta síntomas generales, cuadro insidioso atípico como febrícula o fiebre, anorexia, astenia, pérdida de peso y deterioro del estado general con datos que contribuyen o negativos de otros cuadros infecciosos, síntomas que inicialmente pueden ser atribuidos a síntomas propios del síndrome urémico), se le deberá realizar una historia clínica detallada y evaluación de estos síntomas o signos generales o del órgano o sistema afectado, se de tratar de establecer la localización anatómica o funcional del o los órganos y sistemas afectados y solicitarles al menos una radiografía de tórax.[4, 8, 16]
- En caso la radiografía de tórax solicitada sea normal y de acuerdo a la evaluación clínica se establezca la afectación del órgano o sistema, se debe realizar la inter consulta a la especialidad respectiva, a fin de completar la evaluación y exámenes que requiera su situación clínica.[4, 8]
- En otro caso en que la radiografía de tórax sea anormal y con evidencia de afectación pleural como obturación del seno costo diafragmático, incluso con derrame pleural de mayor intensidad y/o incluso compromiso de derrame pericárdico, esta persona debe ser evaluada por el médico consultor del programa de TB y/o neumólogo a fin de establecer el manejo que requiera su situación clínica.[4, 8, 17]
- Las personas con ERC síntomas generales y de otros órganos y sistemas, y en caso además sean SR, también se solicitara 2 Bk en esputo y cultivo BK, seguirán el flujo grama “Diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar en personas con Enfermedad Renal Crónica SR” [4, 8, 18]
- Luego de diagnosticado y referido a centro de atención usual, la persona debe regresar al nivel donde fue diagnosticado para los controles mensuales.[4, 8, 19]

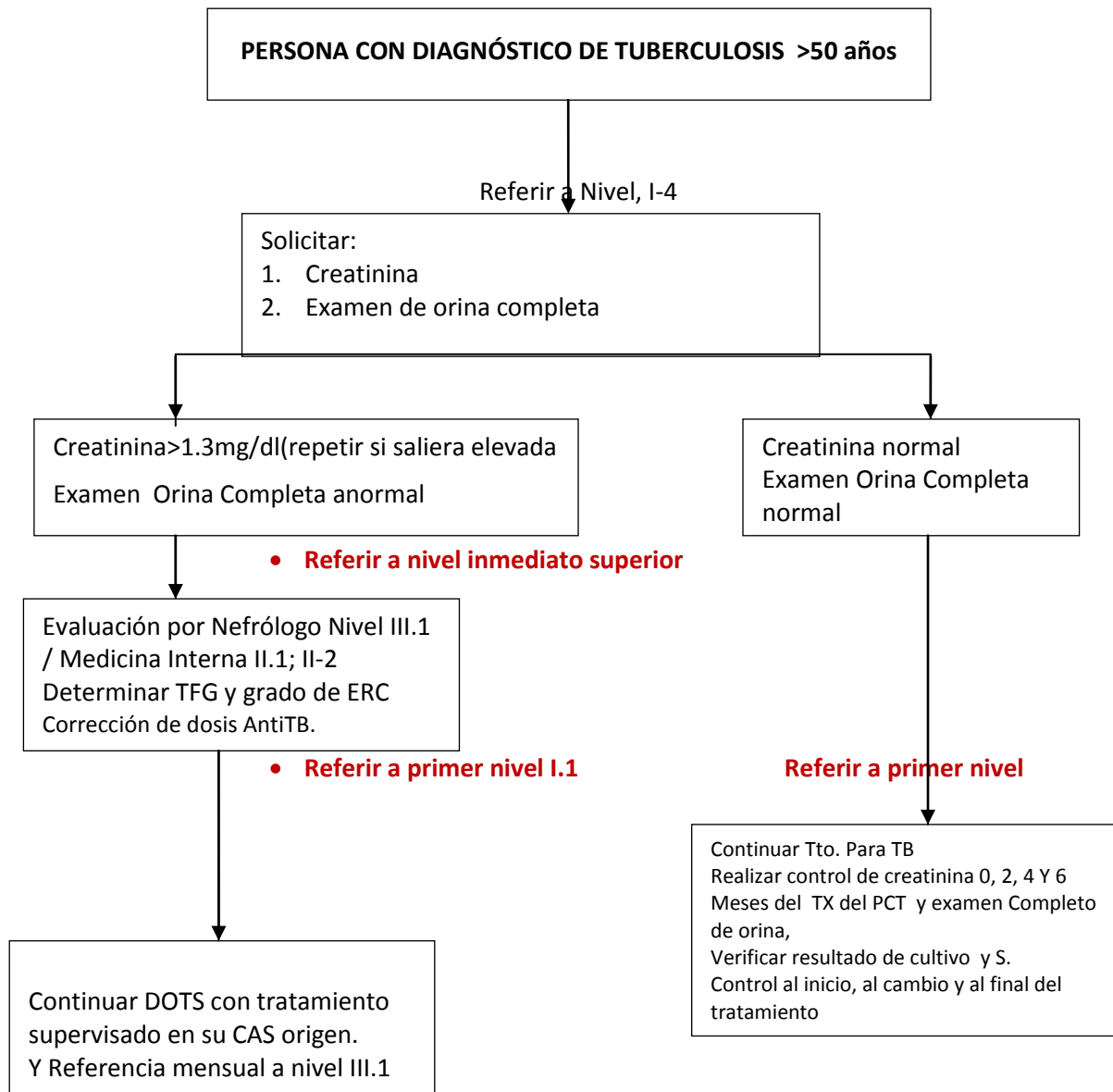
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EXTRA PULMONAR EN PERSONAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



7.1.4 Diagnóstico de ERC en personas con TB

- Todas las personas con diagnóstico de TB deberán tener una historia clínica completa, haciendo énfasis en antecedentes familiares, factores de riesgo asociados como enfermedad hepática, Diabetes mellitus (DM), patología gástrica o tratamientos inmunosupresores y un examen físico minucioso para el descarte de ERC.
- A toda persona con TB y sospecha clínica de ERC, se le determinará la función renal, para lo cual será derivada al establecimiento de salud de mayor complejidad que cuente con laboratorio para realizar el dosaje de úrea y creatinina. Si los valores están alterados, previo control de descarte falso negativo, luego de los siguientes 48-96 horas, se indicará la interconsulta con el internista o nefrólogo, a fin de evaluar la función renal y hacer la corrección de las drogas anti TB según corresponda. Una vez determinada la función renal con las correcciones de las dosis de las drogas anti TB, se derivará a su establecimiento de salud de origen del primer nivel (I-1 a I-4), para la continuación y supervisión del tratamiento anti TB.[4]
- En todo varón mayor de 60 años con ERC debe descartarse mediante ecografía la presencia de patología obstructiva urinaria.[15]
- Los grupos de pacientes en riesgo de desarrollar ERC y a los que se debe efectuar despistaje o descarte son: los mayores de 50 años o hipertensos, o diabéticos, o con enfermedad cardiovascular, o familiares de pacientes con insuficiencia renal. El despistaje consiste en evaluar la depuración de creatinina y la proteinuria en orina al menos una vez al año.[9]
- La excreción urinaria de proteínas debe valorarse de modo preferente como el cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina (normal < 30 mg/g), preferiblemente en la primera orina de la mañana. El cociente es aplicado en casos de pacientes pediátricos y ancianos que tienen dificultad para la recolección de la muestra. La muestra es para albúmina y creatinina en la primera orina de la mañana CAS del primer nivel de atención (I-3, I-4), se hace la división correspondiente. Si el valor es alto hay que derivar al nefrólogo. Este cociente representa una buena estimación de la proteinuria y evita utilizar la recogida de orina de 24 horas.[15]

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PERSONAS CON TUBERCULOSIS



7.1 Exámenes de laboratorio [4, 9]

Exámenes de laboratorio según niveles de complejidad y capacidad resolutive:

7.2.1 Para establecimientos de salud de los niveles I-3; I-4

PPD

Exámenes Bioquímicos

- Creatinina.
- Examen de orina completa
- Glicemia
- Depuración renal de creatinina en orina de 24
- Proteinuria en orina de 24 horas

7.2.2 Diagnóstico por imágenes

- Ecografía renal con dimensiones de la silueta renal
- Radiografía de tórax PA(frontal)
- Radiografía de vías urinarias (urografía excretoria) si se sospecha de TB urogenital

7.3. TRATAMIENTO

7.3.1 QUIMIOPROFILAXIS [3, 9]

La Isoniacida se administra a razón de 5mg/kg de peso/día, no debiendo exceder los 300 mg diarios en una sola toma, por vía oral, durante 6 meses, a todos los pacientes con ERC que tengan factores de riesgo, PPD negativo, Radiografía de tórax normal o negativa. En las personas con infección VIH, en las cuales se administrará por 12 meses. La quimioprofilaxis es gratuita en todos los establecimientos de salud

En estos casos debe administrarse concomitantemente Vitamina B6 (piridoxina 25 mg/día) para la prevención de neuropatía periférica. Por otro lado es conveniente también verificar la ausencia de patología hepática concomitante.⁹

7.3.2 Tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con ERC

Las personas con ERC que se identifican con tuberculosis latente deberán tomar H 5mg/kg/día como terapia preventiva por 9 meses.

7.3.3 Tratamiento de la tuberculosis activa en pacientes con ERC

- La disfunción renal altera el curso del tratamiento debido a que muchas drogas se metabolizan o excretan a través de los riñones. Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT), tienen un riesgo de 10 a 25 veces más de desarrollar tuberculosis que la población general.
- Una vez establecido el grado de insuficiencia renal, las drogas que son aclaradas o depuradas por el riñón en pacientes con grado avanzado o terminal (depuración de creatinina menor de 30 ml/min) o que reciben hemodiálisis, se realiza de la misma manera, incrementando el intervalo de administración y no su concentración por Kg de peso. En estos pacientes es necesaria la profilaxis con piridoxina, 25 mg/día.[5, 9, 20, 21]

El disminuir la dosis de algunos medicamentos no es el mejor método de tratar la enfermedad, aunque se pueda evitar la toxicidad, las concentraciones séricas son demasiado bajas para alcanzar efecto terapéutico y se corre el riesgo de desarrollar resistencia. Por lo tanto, la recomendación es incrementar el intervalo antes que disminuir la dosis. [15, 19]

- Cualquier paciente con tuberculosis activa, ya sea pulmonar o extrapulmonar, debe recibir tratamiento según Norma Técnica, aunque con modificaciones en el intervalo de dosis apropiado y por la duración estándar según directrices de la estrategia sanitaria de prevención y control de TB.[3]
- Por lo tanto, el esquema recomendado para pacientes con insuficiencia renal avanzada, terminal o en diálisis es: Cm3 - Mfx (Lfx - Cpx) - E3 - Z3 - Eto - Cs3 - PAS Sachet. Para pacientes con insuficiencia renal no avanzada o terminal (depuración de creatinina mayor a 30 mL/minuto) los esquemas pueden incluir los otros inyectables y fluoroquinolonas
- Los niveles sanguíneos de las drogas antituberculosas deben ser idealmente controlados en particular el etambutol y los aminoglucósidos.[4, 9]

- Para los pacientes con ERC estadios 4 y 5, los intervalos de dosificación se debe aumentar a tres veces por semana para etambutol, pirazinamida y los aminoglucósidos.^{4,9}. En general, la Isoniazida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z) se puede utilizar en dosis normales en pacientes con insuficiencia renal.[4, 9] (Anexo 2)
- En caso de recibir tratamiento de segunda línea se modificarán las dosis de acuerdo al Anexo 3
- Los pacientes con tuberculosis pulmonar comprobada deben ser aislados de otros pacientes renales y mantener los cuidados de bioseguridad personal, como el uso de mascarillas para los pacientes con TBP, cuando se movilicen especialmente en áreas cerradas o con presencia de otras personas cercanas. De igual forma se debe de establecer las citas priorizadas para estos pacientes a fin de evitar la permanencia prolongada en ambientes cerrados. [4, 9]
- El manejo debe hacerse en conjunto con el médico nefrólogo que tenga conocimientos sobre el uso de fármacos antituberculosos y así determinar cuál es la mejor opción de diálisis del paciente, ya sea la hemodiálisis o la peritoneal teniendo en cuenta que las salas de hemodiálisis son comunes y que el paciente podría pasar más de 3 horas en un ambiente cerrado con exposición de riesgo para el personal de salud y el resto de pacientes.

7.3.4 Tratamiento de la ERC en personas con TB

1. El paciente con ERC estadio 5 seguirá con los tratamientos de diálisis que sean necesarios (dosis de diálisis 3 veces por semana) y que son indicados por el especialista.[15]
2. Se ajustarán las dosis de los medicamentos anti-TB, de acuerdo al estadio de la función renal establecida por el nefrólogo: función renal niveles del 1, 2, 3, diferente a niveles 4 y 5.[15]
3. Debe recibir controles mensuales por lo menos en la primera fase, posibles correcciones del tratamiento y posibles correcciones de las drogas.[3]

4. Se debe pedir mensualmente los exámenes auxiliares de control, especialmente en la primera fase.[15]
5. En caso de TB pulmonar Frotis positivo, se recomienda el uso de protectores respiratorios del personal de salud del área y cambios de turno donde exista menos movimiento de personal en los ambientes de diálisis. Durante la atención ambulatoria, se le debe recomendar el uso de respiradores N95 apenas llega a cualquier establecimiento de salud. Debe ser atendido en horario preferencial en el establecimiento.[3, 9]
6. El control post- alta del tratamiento se realizará con baciloscopía y cultivo cada 3 meses por 1 año posterior al alta.[15]

VIII. SISTEMA DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

Debe cumplirse lo normado para las referencias y contra referencia de las personas que requieran acceder a un establecimiento de mayor nivel y capacidad de atención, de igual manera la contra referencia del hospital de mayor nivel hacia los establecimientos del primer nivel.

En ambos casos, esta movilización de las personas deberá estar sustentada con los documentos establecidos para que pueda generarse una atención rápida y efectiva y así el usuario resuelva sus requerimientos diagnósticos o pueda regresar a su centro asistencial de origen para continuar su tratamiento.

En los documentos debe consignar el diagnóstico causal de la referencia y los procedimientos diagnósticos realizados y por otro lado al contra referirlo igualmente debe contar con los documentos de contra referencia con la información de todo lo realizado, resultados importantes e indicaciones de manejo.

La importancia de detectar ERC en un paciente con tuberculosis no sólo está en la intervención para evitar la progresión de la enfermedad renal, sino para corregir el esquema terapéutico, dosis, intervalos de administración y adaptar las medidas terapéuticas al grado de ERC.

En todas las personas con ERC debe de controlarse los factores de riesgo vasculares clásicos como la HTA, dislipidemia, diabetes y obesidad.

La ERC afecta a muchos órganos y sistemas. En fases precoces no suele haber expresión clínica, pero si pueden detectarse anomalías bioquímicas y moleculares.

La fase final aboca al síndrome urémico con un florido cortejo clínico. Tiende a progresar a la uremia terminal en un tiempo más o menos prolongado, aunque no persista la causa de la nefropatía inicial.

IX. RECOMENDACIONES

- Considerar a todos los pacientes con ERC en riesgo de infección de TB, sobre todo si tiene una historia de contacto TB reciente; en caso de haber tenido, tratamiento previo por TB, debe investigarse el tipo de tratamiento recibido y el tiempo del mismo. Deben contar con una evaluación médica periódica que incluya una historia clínica óptima, una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina. Se debe hacer el despistaje de TB en pacientes con ERC ya que el Riesgo Relativo de desarrollar TB en pacientes con ERC, especialmente los que están en diálisis y trasplantados, es 20 veces mayor en comparación con la población normal.
- Cualquier paciente que ha recibido un tratamiento para TBP o EP en forma adecuada y completa, debe ser monitorizado semestralmente y se debe considerar su referencia al nivel superior para ser evaluado por neumólogo o infectólogo, a fin de descartar infección pulmonar.
- No es recomendable realizar el PPD a las personas con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en diálisis peritoneal o hemodiálisis, debido a que un resultado negativo no descarta TB. Anualmente será valorado por el consultor local de la estrategia local de TB, ESL PCT y la evaluación con el especialista, idealmente en conjunto.
- Si se sospecha TB activa en la persona con ERC, debe realizarse el mayor esfuerzo diagnóstico a fin de cultivar y obtener la sensibilidad de M.TB.
- Luego de realizado el descarte de TB enfermedad, debe realizarse la quimioprofilaxis con INH 5mg / kg/día por seis meses.
- Respecto al tratamiento, en todos los casos nuevos de TB, en los que no exista contraindicación para alguno de los fármacos la pauta de tratamiento incluye HREZ durante dos meses y HR durante seis meses más.

- Es recomendable la administración profiláctica de suplementos de piridoxina 25-50mg/día en pacientes alcohólicos, desnutridos, embarazadas, diabéticos, ERC y en la coinfección con el VIH.
- Ejecutar estrategias permanentes y continuas que garanticen la sensibilización al personal en la identificación del sintomático respiratorio y factores de riesgo para ERC. Estos deberán ser llevado a cabo en todos los establecimientos de salud.
- Todas las personas que acudan a establecimientos de salud deben recibir información grupal o individual sobre la importancia de evitar hábitos o conductas de riesgo que contribuyan a la transmisión de la TB o al desarrollo de la ERC a través del uso de material impreso y charlas informativas involucrando a la comunidad.
- Las personas con TB referidas con interconsulta deben usar obligatoriamente mascarilla de protección, para lo cual deben ser instruidas.
- Se deberán programar las capacitaciones al personal operativo, necesarias para el inicio de las actividades planificadas en la presente guía.

X. ANEXOS.

Anexo 1

Metodología Empleada

Se realizó una revisión sistemática de investigaciones científicas para responder a la pregunta: ¿Cuáles son los mejores procedimientos diagnósticos, los mejores tratamientos y pronóstico de los pacientes con el diagnóstico de enfermedad renal crónica y tuberculosis?

La búsqueda se realizó en las bases de datos Medline, LILACS, NICE GUIDELINES Tripdatabase y Cochrane Library que estén indizados al 24 de Abril de 2011. Los criterios de búsqueda fueron los siguientes (criterios de elegibilidad):

- Participantes: Pacientes con el diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica y Tuberculosis;
- Intervención: Criterios diagnósticos, tratamiento y pronósticos para los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica y con el diagnóstico de tuberculosis ;
- Comparación: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica y sin el diagnóstico de tuberculosis;
- Resultados: Pruebas de laboratorios para diagnóstico de tuberculosis en pacientes con Enfermedad Renal Crónica teniendo en cuenta las sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, referencias para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con Enfermedad Renal Crónica y los factores pronóstico;
- Diseño de estudios: ensayo clínico, ensayos controlados aleatorizados y estudios primarios;
- Idiomas: sin restricción de idiomas;
- Publicaciones: artículos publicados en revistas científicas.
- No se realizó búsqueda de literatura gris.

Estrategia de búsqueda y fuentes de información:

Como estrategia de búsqueda primaria se realizó una pesquisa en **Medline** usando lo siguientes términos MeSH:

1. “chronic kidney disease”
2. “Tuberculosis”
3. (1) AND (2)

Las referencias encontradas se leyeron a título y resumen teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad antes descritos (para esta labor se utilizó el programa ENDNOTE), posteriormente de los artículos seleccionados se realizó una búsqueda secundaria de las referencias relevantes de éstos.

Se realizó una búsqueda en la base de datos LILACS, Nice Guidelines, Tripdatabase, Cochrane Library con los términos “Insuficiencia renal crónica” AND “tuberculosis”. Las referencias encontradas fueron revisadas con lectura de título y resumen verificando los criterios de elegibilidad.

Como estrategia de búsqueda secundaria se revisaron las referencias contenidas en los artículos seleccionados y si se encontraban artículos relevantes que no estuvieran registrados en la búsqueda primaria inicial, fueron incluidos en la lista de estudios para la revisión del texto completo.

Selección de estudios

Se elaboró un listado de los artículos hallados en las bases de datos investigadas y se eliminaron aquellos repetidos. Posteriormente, los investigadores en forma ciega e independiente revisaron los títulos y los resúmenes para seleccionar aquellos que cumplan con los criterios de elegibilidad propuestos. En caso de divergencia se discutió para ver su inclusión o exclusión según los criterios previamente establecidos. Las publicaciones seleccionadas fueron revisadas a texto completo, durante la cual se verificó nuevamente si cumplen con los criterios de selección.

Recolección de datos.

En una base de datos previamente diseñada en Excel Microsoft se registraron las siguientes variables de cada artículo: autor, título, referencia, tipo de investigación, país de origen, fuente de obtención de la referencia, intervención o estrategia, resultado / outcome, sujetos de estudios, muestra basal, método de recolección de datos, frecuencia de observación del desenlace, técnica de ajuste de confusores, valor del efecto o asociación, conclusiones, observación, calificación (según escala de Jadad o Strobe según corresponda), el procedimiento antes descrito se realizó tanto para los artículos que referían diagnóstico y tratamiento.

Preguntas clínicas estructuradas según diversos aspectos de la Guía de Práctica Clínica:

Pregunta clínica sobre intervención
¿Cuál es el mejor tratamiento para los pacientes con ERC y diagnóstico de tuberculosis?

Paciente:	Intervención/ comparación	Resultado
Adulto con el diagnóstico de ERC	Tratamiento de Estándar	Éxitos en el tratamiento y negativización de las pruebas.
Tipo de estudio: ensayo clínico		
Pregunta clínica sobre validez de pruebas diagnósticas		
¿Es útil la búsqueda activa de tuberculosis en pacientes con ERC?		
Paciente:	Intervención/ comparación	Resultado
Adulto con diagnóstico de ERC y con sospecha de tuberculosis	Pruebas de screening y búsqueda activa de Tuberculosis	Sensibilidad, especificidad, coeficientes de probabilidad
Tipo de estudio: estudio de validez de prueba diagnóstica, diseño transversal, cohortes		
Pregunta clínica sobre pronóstico		
¿Los pacientes con diagnóstico de ERC tienen mayor tendencia a las recaídas y abandonos?		
Paciente:	Intervención/ comparación	Resultado
Adulto con diagnóstico de ERC y con sospecha de tuberculosis	Pacientes con ERC y tuberculosis Vs. Pacientes con TBC sin ERC	Recaídas y abandonos en el tratamiento de tuberculosis
Tipo de estudio: estudio de cohorte, estudio de casos y controles		

Selección de estudios

Se elaboró un listado de los artículos hallados en las bases de datos investigadas y se eliminaron aquellos repetidos. Posteriormente, los investigadores en forma ciega e

independiente revisaron los títulos y los resúmenes para seleccionar aquellos que cumplan con los criterios de elegibilidad propuestos. En caso de divergencia se discutió para ver su inclusión o exclusión según los criterios previamente establecidos. Las publicaciones seleccionadas fueron revisadas a texto completo, durante la cual se verificó nuevamente si cumplen con los criterios de selección.

Recolección de datos.

En una base de datos previamente diseñada en Excel Microsoft se registraron las siguientes variables de cada artículo: autor, título, referencia, tipo de investigación, país de origen, fuente de obtención de la referencia, intervención o estrategia, resultado / outcome, sujetos de estudios, muestra basal, método de recolección de datos, frecuencia de observación del desenlace, técnica de ajuste de confusores, valor del efecto o asociación, conclusiones, observación, calificación (según escala de Jadad o Strobe según corresponda), el procedimiento antes descrito se realizó tanto para los artículos que referían diagnóstico y como los que referían tratamiento.

Escala de valoración de las evidencias:

Comprende la recopilación de la información, revisiones sistemáticas y análisis de la bibliografía clínica relevante relacionada con las patologías relevantes (ERC y tuberculosis).

La recopilación de información se seleccionó principalmente artículos de mayor solidez científica (nivel de evidencia 1), de acuerdo a la clasificación de niveles según:

Niveles de evidencia de acuerdo al diseño de los estudios.

I	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorio y controlado diseñado en forma apropiada.
II	Evidencia obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin aleatorización. Evidencias obtenidas a partir de estudios de cohortes o caso controles bien diseñados realizados preferentemente en más de un centro o por grupo de investigación. Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

Respecto a las intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas, se clasifican en las siguientes categorías por su grado de recomendación como se detalla a continuación.

Niveles de recomendación de acuerdo a la evidencia.

I	Extremadamente recomendables (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios)
II	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios)
III	Ni recomendable ni de desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general)
IV	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan los beneficios)
V	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

También se definió el grado de solidez de las recomendaciones, de acuerdo al tipo de evidencia de que deriven según la clasificación.

Grado de solidez de la recomendación

Grado de solidez	Descripción
A	Recomendaciones basadas directamente en un nivel de evidencia I
B	Recomendaciones basadas directamente en un nivel de evidencia II o extrapoladas (de nivel de evidencia I)
C	Recomendaciones basadas directamente en un nivel de evidencia II o extrapoladas de niveles de evidencia I y II.

Los niveles de evidencias, los niveles de recomendaciones y el grado de solidez de esta recomendación fueron extraídas Norma para la elaboración de documentos normativos del Ministerio de salud. Aprobada por RM N° 526 2011 MINSA del 11 de julio de 2011.

ANEXO 2

Fármacos en disfunción renal avanzada o terminal

- **Etambutol (E):** Aproximadamente 2/3 de la dosis ingerida (un 80%) es excretada sin cambios por la orina. La frecuencia de la dosis debe ajustarse de acuerdo con la severidad de la disfunción renal; 25 mg/Kg tres veces por semana cuando el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min.
- **Pirazinamida (Z):** Es metabolizada 97% en el hígado. 3% aparece sin cambios en la orina y de 30 a 40% se elimina vía urinaria como ácido pirazinoico y ácido 5-hidroxipirazinoico. Leves a moderados grados de disfunción renal no requieren cambios en la dosis o frecuencia de su administración. En casos de severo compromiso renal (grado avanzado o terminal), tomando en cuenta su mecanismo de acción concentración-dependiente es más apropiado reducir la frecuencia de administración a 3 veces por semana que reducir la dosis.
- **Quinolonas:** El modo de excreción varía de acuerdo con la generación de las Quinolonas. Para Moxifloxacino que es excretado por ambas vías, renal (20-30%) y biliar, no se necesita ajuste de dosis. Para la Levofloxacino y Ofloxacino, cuyos clearance son completamente renales, la dosis debe ajustarse cuando el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min. Dosis de 750-1000 mg/dosis administrado 3 veces por semana son recomendables para la Levofloxacino. Para el caso de la Ciprofloxacino y esparfloxacino son necesarios sólo moderados ajustes, cuando la depuración de creatinina es menor a 30 mL/min. Se debe recordar que las recomendaciones hechas por la industria farmacéutica para las correcciones en disfunción renal son para infecciones piógenas no tuberculosas por lo que esas recomendaciones deben ser tomadas en el contexto clínico.
- **Aminoglucósidos:** Son excretados casi completamente por el riñón, por lo tanto, la dosis debe ajustarse estrictamente en presencia de disfunción renal. Debe monitorizarse la concentración sérica de la dosis. Si fuese posible, estas drogas deberían evitarse en presencia de disfunción renal. Debe hacerse un estricto seguimiento de la capacidad auditiva y a los síntomas vestibulares ya que se ven agravados en presencia de insuficiencia renal. Los ajustes de intervalo son

preferibles a los ajustes de dosis, según el peso. Cuando la depuración de creatinina está por debajo de 30 mL/min debe administrarse sólo 3 veces por semana.

- **Ácido Paraaminosalicílico (PAS):** Es excretado en parte sin cambios por la orina. El PAS que contiene sales de Sodio tiene el potencial efecto de exacerbar la acidosis en pacientes con disfunción renal. Cuando sea posible, debería evitarse su uso en situaciones de severo compromiso de la función renal. Las formas acetiladas del PAS son las responsables de la toxicidad. Las reacciones adversas del PAS se ven incrementadas en presencia de insuficiencia renal avanzada; bajo estas circunstancias, el PAS interfiere con la asimilación de la Vitamina B12 y con el metabolismo tiroideo.
- **Cicloserina (Cs):** La excreción es principalmente renal, el 50% es excretada sin cambios en las primeras 12 horas de administrada y 70% eliminada en las primeras 24 horas. En presencia de Insuficiencia Renal Avanzada o Terminal, el intervalo o la dosis de la medicación debe corregirse. La dosis puede ser de 250 mg/día o 500 mg/3 veces por semana. No se ha establecido cuál de ambas alternativas es mejor; pero la información recolectada sugiere que debe darse en periodos prolongados más que reducir la dosis por lo que se aconseja su uso a 500 mg/3 veces por semana. La concentración sérica pico que se debe alcanzar a las 3 horas post dosis debe ser 20-35 mcg/mL. En situaciones ideales se recomienda su dosaje sérico.
- **Ethionamida (Eth):** Es rápidamente metabolizada por el hígado, por lo tanto no requiere ajustes en presencia de disfunción renal. Sin embargo, en pacientes con depuración de creatinina <30ml/minuto la dosis debe ser reducida entre 250-500mg por día. Para pacientes con depuración <10ml/min. Se debe administrar el 50% de la dosis habitual. Su absorción puede retardarse en pacientes con hemodiálisis por largos periodos.

Fármacos en disfunción renal en diálisis peritoneal

- **Pirazinamida (Z):** 40 mg/Kg tres veces por semana o 60 mg/Kg dos veces por semana.

- **Etambutol (E):** 15 mg/Kg cada 48 horas. El etambutol es eliminado por diálisis peritoneal y en menor cantidad por la hemodiálisis.
- Los estudios aún no sustentan recomendaciones para el resto de drogas de segunda línea cuando se trata de diálisis peritoneal. Se deben seguir en este caso las recomendaciones de disfunción renal en hemodiálisis.

Fármacos en disfunción renal en hemodiálisis

- **Etambutol (E):** No es eliminado o removido significativamente por la hemodiálisis. Los niveles séricos pueden variar entre pacientes con fallo renal crónico debido a su absorción variable, pudiendo ser resultado de la sobrecarga hídrica pre-diálisis. Mejor absorción se alcanza con la administración post-diálisis. Las dosis recomendadas en este caso son de 15-25 mg/Kg tres veces por semana, después de diálisis, cuando la diálisis se da con la misma frecuencia. Cuando la diálisis no se da tres veces por semana, algunos autores recomiendan 45 mg/Kg dos veces por semana para diálisis con esta frecuencia. 90 mg/Kg una vez por semana cuando la diálisis tiene esta frecuencia. Se aconseja monitorización sérica de los niveles de E entre 2 a 3 horas post dosis buscando mantener niveles séricos de entre 2-6 mcg/ml. La evaluación oftalmológica regular es recomendable; se debe indagar sobre cambios en la visión de color rojo-verde y pérdida de la agudeza visual. En casos de insuficiencia renal aguda, se recomienda el uso de E administrado 8 horas pre hemodiálisis.
- **Pirazinamida (Z):** Es significativamente removida o eliminada con la hemodiálisis. 25-30 mg/Kg de dosis deben administrarse después de la hemodiálisis, tres veces por semana. El ácido pirazinoico, que es el metabolito principal de la Z, es parcialmente removido por la hemodiálisis, su significado clínico no es conocido.
- **Aminoglucósidos:** Un 40% de la dosis de los aminoglucósidos es removida con la hemodiálisis si su administración es previa a ésta. La dosis no debe ser disminuida, debe aumentarse el intervalo por su mecanismo de acción concentración-dependiente. Existe información controversial sobre qué amino glucósido tendría menor efecto nefrotóxico, la revisión concluye que debe preferirse el uso de la capreomicina antes que los amino glucósidos.

- **Ácido Paraaminosalicílico (PAS):** No es significativamente removido por la hemodiálisis. Su metabolito el Acetyl-PAS es sustancialmente removido por la hemodiálisis. La dosis de 4g dos veces al día en la formulación de gránulos es adecuada en esta situación. Se debe preferir la presentación en sachet del PAS en presencia de ERC. No se debe usar en ERC avanzada (depuración <30ml/min) y terminal (depuración <10ml/min). En insuficiencia renal grave se puede utilizar sólo cuando no haya otra alternativa de tratamiento. No deben utilizarse fórmulas de PAS que contienen excesiva concentración de sodio.
- **Cicloserina (Cs):** Es significativamente removida por la hemodiálisis (aproximadamente 56% de la dosis) y su administración debe ser luego de ésta. La dosis usual debe ser dada tres veces por semana. La concentración sérica pico que se debe alcanzar a las 3 horas post dosis debe ser 20-35 mcg/ml.
- **Ethionamida (Eth):** Es rápidamente metabolizada por el hígado, por lo tanto no requiere ajustes en presencia de disfunción renal. Sin embargo, en pacientes con depuración de creatinina <30ml/minuto la dosis debe ser reducida entre 250-500mg por día. Para pacientes con depuración <10ml/min. Se debe administrar el 50% de la dosis habitual. Su absorción puede retardarse en pacientes en hemodiálisis por largos periodos.
- **Quinolonas:** La recomendación es igual que en disfunción renal avanzada. En Polirresistencias y casos de postrasplante renal debe evitarse el uso de R por su interacción con la ciclosporina.

ANEXO 3

Fármacos Antituberculosis en Insuficiencia Renal Avanzada, Terminal o Hemodiálisis [5]

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

ANEXO 4

MINSA. NT N° 021 MINSA/DGSP V.03. Norma Técnica de Salud “Categoría de establecimientos del sector Salud” Aprobada por RM N° 546-2011/MINSA del 13 de julio de 2011

NIVELES DE ATENCIÓN, NIVELES DE COMPLEJIDAD Y CATEGORÍAS DE ESTABLECIMIENTOS DEL SECTOR SALUD

NIVELES DE ATENCIÓN	NIVELES DE COMPLEJIDAD	CATEGORÍAS DE ESTABLECIMIENTOS DE SALUD
Primer nivel de atención		I – 1
		I – 2
		I – 3
		I – 4
Segundo nivel de Atención	Establecimiento de salud de Atención General	II – 1
		II -2
	Establecimiento de salud de atención especializada	II – E
Tercer nivel de Atención	Establecimiento de salud de Atención General	III – 1
		III – E
	Establecimiento de salud de atención especializada	III – 2

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINSA, *Norma para la elaboración de documentos normativos del Ministerio de salud. Aprobada por RM N° 526 -2011* MINSA, Editor 11 de julio de 2011.
2. MINSA, *Norma Técnica de Salud "Categoría de establecimientos del sector salud". Aprobada por RM N° 546- 20011* MINSA, Editor 13 de julio de 2011
3. MINSA, *Norma Técnica de salud N° 041-MINSA/DGSP-V.01 "NTS para el control de la TB" aprobada con RM N° 383- 2006* MINSA, Editor 2006.
4. Julià González-Martín, e.a., *Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis*. Arch Bronconeumol. , 2010. **46**: p. 255-274
5. MINSA., *Modificatoria del subnumeral 7 –Tratamiento de la tuberculosis del numeral VI Disposiciones Específicas de la NTS N° 041-MINSA/DGSP-V. 01 "Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis"*, MINSA, Editor 2010.
6. Force, W.G.T. *outlines measures to combat XDR-TB worldwide*. 2006 [cited 2011; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np29/en/index.html>
7. CDC&P, *Extensively Drug-Resistant TB. TB XDR. US 1993-2006*, MMWR, Editor 2007. p. 250-253.
8. Prevention., A.T.S.C.f.D.C.a., *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**:(Supl): p. 221-247.
9. Committee., B.T.S.a.J.T., *Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease*. Thorax, 2010. **65**: p. 559.
10. Mack U, M.G., Sester M, et al. , *LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement*. Eur Respir J, 2009. **33**: p. 956-73.
11. al, C.M.G.e., *Update guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States, 2010*, June 25, 2010. p. 1-26.
12. Triverio, P.A., et al., 24(6): p. 1952-6., *Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(6): p. 1952-1956.
13. Christopoulos, A.I., et al., *Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial*. BMC Nephrol,, 2009. **10**: p. 36.
14. Fujino, T., et al., *Epidemiological study on factors affecting the hospitalization period of patients with active tuberculosis*. Kekkaku, 2008. **83**(8): p. 567-72.
15. expertos, O.d.
16. Vikrant, S., et al., *Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy*. . Transpl Infect Dis, 2005. **7**(3-4): p. 99-108.
17. Perico, N., et al., *Strategies for national health care systems in emerging countries: the case of screening and prevention of renal disease progression in Bolivia*. Kidney Int Suppl, , 2005. **97**: p. S87-94.
18. Niang, A., et al. , *Diagnostic and therapeutic features of tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis in Dakar*. Med Trop (Mars), 2005. **65**(1): p. 49-52.

19. Tomioka, H., et al., *Problems about the management of active pulmonary tuberculosis patients undergoing haemodialysis--our experiences and nation-wide questionnaire survey*. Kekkaku, 2003. **78(4)**: p. 353-8.
20. Kim, H.R., et al., *Risk factors for multidrug-resistant bacterial infection among patients with tuberculosis*. J Hosp Infect, 2011. **77(2)**: p. 134-7.
21. De Oliveira, J.L., et al. , *Tuberculosis-associated chronic kidney disease*. Am J Trop Med Hyg, 2011. **84(6)**: : p. 843-4.