

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**SEDENA**

**SEMAR**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Diagnóstico y Tratamiento oportuno de la  
**MENINGITIS TUBERCULOSA**  
**DE LOS 0 A 5 AÑOS DE EDAD**  
en el Primer, Segundo y  
Tercer Nivel de Atención.

**Evidencias y Recomendaciones**

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: DIF-386-12

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



Ave. Reforma No. 450, piso 13, Colonia Juárez,  
Delegación Cuauhtémoc, 06600, México, D. F.  
[www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)  
Publicado por CENETEC.  
© Copyright CENETEC.

Editor General.  
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud.

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **“Diagnóstico y tratamiento oportuno de la meningitis tuberculosa de los 0 a 5 años de edad en el Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención”**, México: Secretaría de Salud, 2012.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)

ISBN (TRAMITAR)

CIE-10: A17.0 Meningitis tuberculosa  
GPC: Diagnóstico y Tratamiento oportuno de la Meningitis Tuberculosa de los 0 a 5 años de edad en el Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención.

## AUTORES Y COLABORADORES

---

**Autores :**

Dra. Ruth Díaz González	Médico General	DIF Nacional	Médico adscrito a la Dirección General de Integración Social	
Dr. Ranulfo Jesús Ramos Beltrán	Infectólogo Pediatra	DIF Nacional	Médico especialista adscrito a la Dirección General de Integración Social	Asociación Mexicana de Pediatría
Dr. Rogelio Crespo Vivo	Pediatra	DIF Nacional	Médico especialista adscrito al CNMAIC "Casa Hogar para Varones"	
Dr. José Valdés Labastida	Pediatra	DIF Nacional	Médico especialista adscrito al CNMAIC "Casa Coyoacán"	

---

**Validación interna:**

Dr. Martin Castellanos Joya	Doctor en Salud Pública	CENAPRECE	Director del Programa Nacional de Tuberculosis	
Dra. Lucía Álvarez Hernández	Infectóloga Pediatra	CeNSIA	Asesor	
Dr. José Antonio Sulca Vera	Maestro en Salud Pública	CENAPRECE	Supervisor Médico	

---

**Validación externa:**

Dr. <Nombre>	<Especialidad>	<Institución>	<Cargo/Unidad>	<Academia>
--------------	----------------	---------------	----------------	------------

---

## ÍNDICE

<b>1. CLASIFICACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>2. PREGUNTAS A RESPONDER</b> .....	<b>6</b>
<b>3. ASPECTOS GENERALES</b> .....	<b>7</b>
3.1 JUSTIFICACIÓN.....	7
3.2 OBJETIVO .....	9
3.3 DEFINICIÓN(ES).....	9
<b>4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES</b> .....	<b>10</b>
4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA.....	11
4.1.1 <i>PROMOCIÓN A LA SALUD</i> .....	11
4.1.2 <i>VACUNACIÓN CON BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN)</i> .....	13
4.2 DIAGNÓSTICO.....	16
4.2.1 <i>HISTORIA CLÍNICA</i> .....	16
4.2.2 <i>CUADRO CLÍNICO</i> .....	17
4.2.3 <i>PRUEBA DE TUBERCULINA (PPD/MANTOUX)</i> .....	22
4.2.4 <i>PRUEBAS DE LABORATORIO</i> .....	25
4.2.4.1 <i>LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)</i> .....	25
4.2.4.2 <i>CULTIVO</i> .....	26
4.2.4.3 <i>ADENOSINA DESAMINASA (ADA)</i> .....	26
4.2.4.4 <i>DETERMINACIÓN DE IFN-</i> .....	27
4.2.4.5 <i>REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)</i> .....	29
4.2.4.6 <i>MÉTODOS SEROLÓGICOS (ELISA, WESTERN BLOT)</i> .....	30
4.2.5 <i>GABINETE</i> .....	30
4.2.5.1 <i>TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)</i> .....	30
4.2.5.2 <i>RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)</i> .....	31
4.3 TRATAMIENTO.....	32
4.3.1 <i>QUIMIOPROFILAXIS (TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN LATENTE)</i> .....	32
4.3.2 <i>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</i> .....	33
4.3.3 <i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</i> .....	51
4.2 SECUELAS Y PRONÓSTICO.....	52
4.2 REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.....	54
<b>5. ANEXOS</b> .....	<b>55</b>
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA .....	55
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN .....	58
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	59
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	64
5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS.....	68
<b>6. GLOSARIO</b> .....	<b>73</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>75</b>
<b>8. AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>77</b>
<b>9. COMITÉ ACADÉMICO</b> .....	<b>78</b>
<b>10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR</b> .....	<b>79</b>
<b>11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</b> .....	<b>80</b>

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA DE LOS 0 A 5 AÑOS EDAD EN EL PRIMER, SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.**

## 1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: DIF – 386 - 12	
Profesionales de la salud	Médico General      Pediatra      Infectólogo Pediatra
Clasificación de la enfermedad	A 17.0 Meningitis Tuberculosa
Categoría de GPC	Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención
Usuarios potenciales	Médico General      Médico Familiar      Pediatra      Infectólogo Pediatra      Neurólogo Pediatra      Enfermera      Personal de la Salud      Residentes de Medicina      Estudiantes de Medicina Estudiantes de Enfermería      Médico Rehabilitador
Tipo de organización desarrolladora	Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (SNDIF)
Población blanco	Niños y niñas de los 0 a 5 años de edad.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (SNDIF)
Intervenciones y actividades consideradas	Prevención Detección oportuna. Referencia oportuna.
Impacto esperado en salud	Disminuir la incidencia. Mejorar el manejo. Limitar el daño.
Método de validación y adecuación	Enfoque de la GPC: Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda (especificar cuáles se utilizaron de los siguientes): Revisión sistemática de la literatura Búsquedas mediante bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda en sitios Web especializados Búsqueda manual de la literatura Número de fuentes documentales revisadas: 62 Guías seleccionadas: 4 Revisiones sistemáticas: 0 Ensayos controlados aleatorizados: 0 Reporte de casos: 2 Otras fuentes seleccionadas: 56 Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Nacional de Pediatría (INP) Método de validación: Validación por pares clínicos Validación interna: Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) y Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) Validación externa: <Institución que realizó la validación externa> Verificación final: CENETEC
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro y actualización	Registro: DIF – 386 - 12 / Fecha de publicación: 01/10/2012 Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a su publicación.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo para adquirir Tuberculosis Meníngea de 0 a 5 años?
2. ¿Cuál es la Clasificación clínica de la Tuberculosis Meníngea de 0 a 5 años?
3. ¿Cuáles son las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico de Tuberculosis Meníngea de 0 a 5 años?
4. ¿Cuáles son los exámenes de gabinete que apoyan el diagnóstico de Tuberculosis Meníngea de 0 a 5 años?
5. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico intrahospitalario y extrahospitalario de la Tuberculosis Meníngea de 0 a 5 años?
6. ¿Cuáles son las secuelas de la Tuberculosis Meníngea de 0 a 5 años?
7. ¿Cuál es el pronóstico de los pacientes con Tuberculosis Meníngea de 0 a 5 años?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que en el mundo la tuberculosis en el niño representa de 5 a 30% de todos los casos de tuberculosis y señala que en regiones con incidencia mayor al 15% del total de casos, indica debilidades en el control de la tuberculosis (WHO, 2011). En años recientes, nuevamente enfermedades reconocidas –algunas, viejos enemigos-, han formado parte de nuestro vocabulario diario. Los factores que contribuyen son: viajes mundiales rápidos, una suplementación de comida global, cambios de población en respuesta a desastres naturales y hechos por el hombre, urbanización, aglomeración y hacinamiento, trastornos ambientales los cuales alteran los hábitats de enfermedad en el transporte de animales e insectos y/o vectores, revoluciones en prácticas sexuales, abuso de drogas intravenosas y fallas o deterioro en los sistemas de salud públicos. La mayoría de esos factores refleja en alguna medida la invasión de la civilización humana sobre el medio ambiente y sobre las especies de microbios que habitan nuestro ambiente (CENAVECE, 2012; Secretaría de Salud, 2011).

La Tuberculosis puede afectar a todas las personas, independientemente de su condición social, los grupos de población más pobres y vulnerables (entre ellos los migrantes, los habitantes de zonas marginadas urbanas, los individuos privados de su libertad, las personas con VIH/SIDA y las poblaciones indígenas) llevan una mayor carga de enfermedad. La alta morbilidad por Tuberculosis en los niños es particularmente relevante en Salud Pública, puesto que indica el alto grado de transmisión del *Mycobacterium tuberculosis* en la comunidad (CENAVECE, 2012; Secretaría de Salud, 2011). La infección se transmite de persona a persona a través del aire. Cuando un enfermo de tuberculosis pulmonar tose, estornuda o escupe, expulsa bacilos tuberculosos al aire. Basta con que una persona inhale unos pocos bacilos para quedar infectada; se calcula que una tercera parte de la población mundial tiene tuberculosis latente; es decir, están infectadas por el bacilo pero aún no han enfermado ni pueden transmitir la infección, Las personas infectadas tienen un riesgo a lo largo de la vida de enfermar de tuberculosis de un 10%. Sin embargo, este riesgo es mucho mayor para las personas cuyo sistema inmunitario está dañado, como ocurre en casos de infección por el VIH, desnutrición, diabetes o en quienes consumen tabaco (WHO, 2012).

Cuando la enfermedad tuberculosa se presenta, los síntomas (tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, etc.) pueden ser leves por muchos meses. Como resultado, los pacientes tardan en buscar atención médica y en el ínter transmiten la bacteria a otras personas, siendo los de mayor riesgo los extremos de la vida o inmunocomprometidos. A lo largo de un año, un enfermo con tuberculosis puede infectar a unas 10 a 15 personas por contacto estrecho, si no reciben el tratamiento adecuado, debido a esto dos terceras partes de los enfermos tuberculosos mueren (WHO, 2012).

La tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad, después del sida, causada por un agente infeccioso, en el 2010, 8.8 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.4 millones murieron por esta causa, más del 95% de las muertes por tuberculosis ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos, y esta enfermedad es una de las tres causas principales de muerte en las mujeres entre los 15 y los 44 años; en 2009, unos 10 millones de niños quedaron huérfanos a consecuencia de la muerte de los padres por causa de la tuberculosis; esta es la causa principal de

muerte de las personas infectadas por el VIH, pues causa una cuarta parte de las defunciones en este grupo (WHO, 2012).

La tuberculosis multirresistente se ha encontrado en casi todos los países estudiados; aunque lentamente, está disminuyendo el número anual estimado de personas que enferman de tuberculosis; ello quiere decir que el mundo está en camino de cumplir el Objetivo de Desarrollo del Milenio consistente en detener la propagación de esta enfermedad de aquí al año 2015. La tasa de mortalidad por tuberculosis disminuyó un 40% entre 1990 y 2010 (WHO, 2012).

En 2010, aproximadamente medio millón de niños (de 0 a 14 años) enfermaron de tuberculosis, y una media de 64 000 (entre 58 000 y 71 000) murieron por esta causa, se registraron unos 650 000 casos de tuberculosis farmacorresistente en el mundo. Se calcula que un 9% de estos eran de tuberculosis ultrarresistente. Cada año se registran aproximadamente 440 000 casos de tuberculosis farmacorresistente y unas 150 000 muertes por esta causa. Desde 1995, gracias a las estrategias DOTS en México TAES y Alto a la Tuberculosis recomendadas por la OMS se ha tratado con buenos resultados a más de 46 millones de personas y se calcula que se habrían salvado unos 7 millones de vidas (WHO, 2012).

En el 2010 la tasa de incidencia nacional de Tuberculosis meníngea se ubicó en menos de un caso por cada 100 mil habitantes (0.3 casos), con un total de casos nuevos de 293. Las tres entidades federativas con las mayores tasas fueron: Baja California 1.0 casos, Morelos 0.6 casos y Querétaro 0.4 casos. La incidencia de Tuberculosis meníngea por grupo etareo y sexo presenta una tendencia más heterógena en cada grupo etareo, con respecto a la Tuberculosis todas las formas. Se registró una media nacional 0.3 casos por cada 100 mil habitantes. En cuanto a la presentación por sexo, de manera general no se encontró diferencia (0.3 en hombre, 0.2 en mujeres); sin embargo, se observó que hasta los 19 años se registraron tasas más elevadas en el sexo femenino, a partir de los 20 años el predominio en hombres. La letalidad por meningitis tuberculosa en menores de 5 años es un indicador de la eficacia de los programas nacionales de Tuberculosis (CENAVECE, 2012; Secretaría de Salud, 2011).

La mayoría de los casos de tuberculosis pediátrica se adquieren a través la inhalación de bacilos de una persona con tuberculosis activa. La mayoría de los casos de tuberculosis infantil se adquieren a través de la inhalación de bacilos procedentes de una persona con tuberculosis. El riesgo de desarrollar tuberculosis activa tiene relación directa con la edad. Los menores de un año tienen mayor riesgo (40-50 %) y también para las formas graves como la miliar y la meningitis (10-20 %). El riesgo sigue siendo mayor en los niños menores de 5 años (CENAVECE, 2012; Secretaría de Salud, 2011; WHO, 2011).

Las formas extra pulmonares de la Tuberculosis (TB) parecen ser la expresión clínica de un defecto inmune del hospedero y conllevan morbilidad y mortalidad elevados, sobre todo la forma meníngea y miliar. El diagnóstico es difícil y la sospecha depende de la suspicacia del médico. La localización de la tuberculosis parece determinada por la virulencia de la micobacteria, la vía de transmisión y la inmunidad innata del huésped. Las dificultades para el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se deben a que los síntomas son inespecíficos.

Se sabe que la aplicación de la BCG debe ser inmediata al nacimiento para que los niños estén protegidos contra las formas graves de tuberculosis infantil (miliar y meningitis) antes de estar expuestos a la primoinfección. La tasa de tuberculosis meníngea en menores de cinco años, no sólo

es un índice epidemiológico de infecciones recientes sino también un indicador operacional tanto de la búsqueda y tratamiento de casos adultos pulmonares como de la eficacia de la vacunación con BCG al nacimiento.

### 3.2 OBJETIVO

La Guía de Práctica Clínica “Diagnóstico y Tratamiento oportuno de la Meningitis Tuberculosa de los 0 a 5 años de edad en el Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención”, forma parte de las guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer, segundo y tercer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

- La aplicación de la vacuna BCG debe ser de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobinas en el humano.
- Diagnóstico oportuno de la Tuberculosis Meníngea.
- Diagnóstico de laboratorio y/o gabinete de la Tuberculosis Meníngea.
- Tratamiento oportuno de la Tuberculosis Meníngea para prevenir las complicaciones.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.3 DEFINICIÓN(ES)

**Tuberculosis (TB):** enfermedad infecciosa, causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* y *M. canettii*), que se transmite del enfermo al sujeto sano por inhalación de material infectante, de madre infectada al producto, ingestión de leche contaminada, contacto con personas enfermas bacilíferas o animales enfermos. Puede ser pulmonar o extrapulmonar.

**Tuberculosis del Sistema Nervioso Central:** es la forma más grave de TB generalmente por diseminación linfohematógena de las meninges y el encéfalo, de presentación subaguda y crónica que causa alta letalidad y secuelas neurológicas entre los lactantes y preescolares.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas en las guías y demás documentos seleccionados corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

El nivel de las evidencias y la gradación de las recomendaciones se mantienen respetando la fuente original consultada. Las evidencias se clasifican de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza. El **sistema de gradación** utilizado en la presente guía es: NICE y el Sistema de Clasificación de las Guías de Infectología de la Sociedad Británica.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía:

EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA



## 4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

### 4.1.1 PROMOCIÓN A LA SALUD

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p>	<p>La tuberculosis cerebral (TB) se manifiesta de diversas formas, la más frecuente es la meníngea. La clínica revela datos de vasculitis y aracnoiditis basa. Son menos frecuentes los tuberculomas intracraneales.</p> <p>La meningitis tuberculosa (MTB) representa el 1% anual de todos los casos de TB y su mortalidad es elevada, llegando a ser de 30% en aquellos pacientes que reciben tratamiento óptimo; puede causar daño neurológico irreversible, parálisis cerebral, retraso mental o epilepsia.</p>	<p>1C                      (Evidencia de ensayos controlados aleatorizados, medianamente recomendado)  <i>British Infection Society Guidelines, 2009.</i></p> <p>4                      (Opinión de expertos)  <i>SSA, 2011.</i>  <i>Martín Lasso B., 2011.</i>  <i>SAEI, 2006.</i>  <i>Martínez Héctor R., 2000.</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Dentro de la historia natural de la tuberculosis pediátrica, se ha establecido que si un niño tiene contacto prolongado con un adolescente o adulto bacilífero, se convierte en un niño infectado (inicialmente asintomático), en quien el período de incubación puede ser muy corto y expresarse como enfermedad extrapulmonar micronodular diseminada, principalmente meningitis o tuberculosis miliar.</p> <p>En los niños la diseminación habitualmente ocurre en forma temprana y el riesgo de TB del SNC es más alto durante el primer año posterior a la infección; en países con alta prevalencia de TB, otros factores de riesgo incluyen la desnutrición, hacinamiento, malas condiciones higiénicas, infección por el VIH, alcoholismo, diabetes mellitus, neoplasias, tratamiento con corticosteroides y agentes que bloquean la acción del factor de necrosis tumoral.</p> <p>El <i>M. tuberculosis</i> se disemina al cerebro mediante tubérculos que se localizan en la región subependimaria y en la superficie de la corteza</p>	<p>1C                      (Evidencia de ensayos controlados aleatorizados, medianamente recomendado)  <i>British Infection Society Guidelines, 2009.</i></p> <p>4                      (Opinión de expertos)  <i>SSA, 2011.</i>  <i>Martín Lasso B., 2011.</i>  <i>Oliván del Cacho M.J., et.al., 2008.</i>  <i>Coria Lorenzo José de Jesús, et. al., 2007.</i></p>

E

cerebral. Cuando los tubérculos se rompen, hay liberación de *M. tuberculosis* y antígenos que originan meningitis, hay producción de exudado y fibrosis que resulta en hidrocefalia por bloqueo de las cisternas interpeduncular y agujeros de Luschka y Magendie. La extensión del exudado al piso del 3er. ventrículo, región subtalámica, quiasma óptico y médula espinal, ocasiona paresia de los pares craneales, con afectación principalmente de los nervios III, IV, VI y VII, se presenta vasculitis de pequeñas y grandes arterias que origina lesiones isquémicas o trombóticas en el tallo cerebral y en el cerebro produce áreas de infarto o necrosis. Los mecanismos de inmunidad juegan un papel importante en la fisiopatología de la infección de SNC sobre todo en niños menores de 5 años que no recibieron BCG, puesto que tienen un número importante de células CD-4, linfocitos T y macrófagos no activados "vírgenes", lo que facilita que el *M. tuberculosis* se instale y se desarrolle la infección, además existen evidencias de que los mediadores como la citoquinas liberadas por el macrófago TNF-alfa, INF-gama e IL-10, que son parte de la respuesta inflamatoria, tienen una actividad prolongada y amplificada durante el proceso infeccioso, lo que incrementa el daño a el SNC.

Los genotipos de cepas virulentas podrían determinar la formación de componentes de la pared celular que aluden los mecanismos defensivos del macrófago (al retrasar o inhibir la unión de los fagosomas-lisosomas y al disminuir la producción de citocinas por las clonas de células Th1.

Se conoce que la edad y el estadio clínico en el momento de la presentación son factores predictores del pronóstico. Éste empeora si la enfermedad se presenta en edades tempranas y con una presentación clínica avanzada.

E

La infección tuberculosa del sistema nervioso se produce en dos etapas. En la etapa de diseminación linfohematogena temprana se forman pequeñas lesiones llamadas nódulos de "Rich". Estas lesiones se localizan en la superficie subpial o subependimaria del cerebro o la médula, y pueden desarrollar la infección años después de su formación. Según la localización

1C

(Evidencia de ensayos controlados aleatorizados, medianamente recomendado)

*British Infection Society Guidelines, 2009.*

4

(Opinión de expertos)

*Martín Lasso B., 2011.*  
*SSA, 2011.*

*Oliván del Cacho M.J., et.al., 2008.*

*Coria Lorenzo José de Jesús, et.al., 2007.*

4

(Opinión de expertos)

*SSA, 2011.*

*Katti MK, 2004.*

donde se rompan, se producirán los diferentes cuadros clínicos. Si se abre al espacio subaracnoideo o en el tercer ventrículo, se produce meningitis, pero si afecta al tejido cerebral, la infección se puede manifestar como absceso o tuberculoma.



La tuberculosis meníngea se debe sospechar en todo paciente menor de cinco años que curse con un proceso febril inespecífico acompañado de signos o alteraciones neurológicas de evolución subaguda, historia clínica y epidemiológica sugestiva, afección a pares craneales, así como un LCR compatible.

**IB**

**(Evidencia de ensayos controlados aleatorios, Rcomendado)**

*British Infection Society Guidelines, 2009.*

**D**

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2011.*

*Martín Lasso B., 2011.*

*Coria Lorenzo José de Jesús, et.al., 2007.*

*SAEI, 2006.*

*Martínez Héctor R., 2000.*

#### 4.1.2 VACUNACIÓN CON BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b> Se ha demostrado que la vacuna BCG es efectiva en la prevención de 65 a 85% para las formas graves de tuberculosis (meníngea y miliar) y de 50% para la forma pulmonar.</p>	<p><b>4</b> <b>(Opinión de expertos)</b> <i>SSA, 2011.</i> <i>NOM-036, 2003.</i></p>
<p><b>E</b> La vacunación con BCG previene la progresión de la enfermedad pero no previene la infección por Tuberculosis, puede ser efectiva contra el desarrollo de TB miliar y meningitis tuberculosa en niños.</p>	<p><b>2C</b> <b>(Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos)</b> <i>CCSS, 2005.</i></p>

**E**

La vacuna BCG contiene bacilos vivos atenuados de *M. bovis*. Su eficacia para la prevención de TB oscila en un rango de 0% a 80%, con solamente 38% a 75% de protección contra tuberculosis pulmonar. Esta variabilidad es atribuida a diferencias en la inmunogenicidad de las cepas utilizadas, factores nutricionales e inmunes y la presencia de coinfección con otras micobacterias.

Si bien esta vacuna tiene escasa efectividad para la prevención de la tuberculosis pulmonar, parece altamente efectiva en la prevención de la tuberculosis miliar (TM) y meningitis tuberculosa (MT), formas graves de tuberculosis en niños y de elevada letalidad.

La vacunación con BCG es costo-efectiva para la prevención de MT y TM. Se recomienda en aquellos países con alta incidencia de la enfermedad, que se corresponden por lo general a zonas de nivel socioeconómico medio-bajo, junto con el tratamiento observado directamente de corta duración (DOTS en México TAES).

Las recomendaciones actuales para el control y eliminación de la tuberculosis deben basarse en los siguientes cinco puntos:

- 1) Identificación precoz de los transmisores de la infección o la búsqueda de enfermos.
- 2) Curación de los enfermos.
- 3) Aislamiento del paciente mientras sea bacilífero.
- 4) Identificar, investigar y tratar a las personas expuestas a un enfermo con TB contagiosa.
- 5) El control de los brotes epidémicos de TB.

4

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2011.*

*IAP, 2010.*

*Mejía Reyes Omar, 2007.*

*Buñuel Álvarez JC, et.al., 2006.*

*NOM-036, 2003.*

*NOM-006, 1993.*

**R**

La vacuna BCG se aplica en casi todos los países del mundo, excepto en Noruega y la mayor parte de los Estados Unidos. En México, es obligatorio aplicarla a todo recién nacido para favorecer la protección contra las formas graves de la tuberculosis, de

4

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2011.*

*NOM-036, 2003.*

acuerdo a las Normas Oficiales Mexicanas: NOM-031-SSA2-1999, NOM-036-SSA2-2002 y NOM-006-SSA2-1993 (Tabla 1).

*NOM-031, 1999.*

*NOM-006, 1993.*

**R**

Existe consenso en cuanto a la eficacia de la BCG para prevenir las formas graves de tuberculosis en niños, aunque la vacuna no resulta eficaz para disminuir la transmisión de la enfermedad. En países desarrollados de baja incidencia, la vacunación debe ser selectiva a grupos de riesgo, parece ser una estrategia más costo-efectiva.

Los datos disponibles actualmente recomiendan que los países de bajo nivel socioeconómico deben seguir aplicando la vacunación sistemática con BCG en conjunto con otras estrategias que disminuyen la transmisión de la enfermedad como el estudio de contactos y el tratamiento directamente observado de la tuberculosis pulmonar (TBP)

**D**

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2011.*

*IAP, 2010.*

*Mejía Reyes Omar, 2007.*

*Buñuel Álvarez JC, et.al., 2006.*

*CCSS, 2005.*

**R**

La aplicación de la BCG debe ser inmediata al nacimiento para que los niños estén protegidos contra las formas graves de tuberculosis infantil (miliar y meningitis).

Los recién nacidos sanos pueden recibir vacunas de BCG desde el nacimiento hasta los dos meses de vida sin PPD previo, a menos que se sospeche infección congénita de allí en adelante solo debe administrarse vacuna BCG a los niños con PPD negativa.

**D**

**(Opinión de expertos)**

*NOM-036, 2003.*

*NOM-031, 1999.*

*NOM-006, 1993.*

*CCSS, 2005.*

*Darnaud Raquel, et. al., 2006.*

La vacunación con BCG está indicada en recién nacidos sanos que viven en países donde la tuberculosis es un problema de salud pública, o en niños PPD negativos que viven en zonas endémicas.

Un niño puede recibir la BCG a cualquier edad si los padres así lo solicitan. Se aplica 0.1 mL por vía intradérmica, en la región deltoidea derecha, 2 a 3 cm por debajo de la articulación acromioclavicular. En el sitio de la aplicación aparece una pápula edematosa de 5 a 10 mm que desaparece después de media hora de la aplicación. Después de dos a tres

semanas aparece una mácula (mancha roja) que se endurece, al cabo de la tercera y cuarta semanas; entre la cuarta y sexta semana aparece un nódulo y al final de la semana 8 cicatriza (Tabla 2).

La administración de esta vacuna al niño, no debe retrasar las otras vacunas del esquema.

## 4.2 DIAGNÓSTICO

### 4.2.1 HISTORIA CLÍNICA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La anamnesis es esencial, particularmente en tuberculosis infantil, enfermedad con síntomas inespecíficos y que requiere de alto grado de suspicacia.</p> <p><b>Antecedentes familiares se debe incluir:</b></p> <p>Una historia detallada de los casos de TB y de manifestaciones no bien definidas compatibles con ella (por ejemplo, fiebre prolongada, eritemanodoso), especificando las fechas y las actuación es médicas llevadas acabo, tanto en los enfermos como en sus familiares, con especial atención al caso motivo de la historia clínica.</p> <p>Cuando se haya diagnosticado un caso de TB en un niño, interesa recopilar todos los datos de la familia que pudieran predisponer o sugerir la existencia de resistencias área geográfica de origen (país, región), contagio a partir de personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o que hayan estado en prisión o realizado un tratamiento inadecuado (mal cumplimiento, pauta de medicación antituberculosa insuficiente) o hayan tenido una recaída.</p> <p>Posibilidad de que existan otros contactos (familiares, escuela, etc.) infectados, que puedan contagiarla enfermedad tras haber descartado como fuente, a los familiares más cercanos.</p>	<p>4</p> <p>(Opinión de expertos)</p> <p>SSA, 2011.</p> <p>Moreno-Pérez D., et. al., 2010.</p>

**Antecedentes personales:**

Además de los antecedentes fisiológicos y patológicos estándar sobre embarazo, parto, lactancia, vacunaciones y enfermedades en general, hay que indagar específicamente sobre:

- Antecedente de vacunación con BCG.
- Antecedentes de TB y de realización de una PT.
- Intensidad de exposición a la posible fuente de contagio y características de ésta (bacilífera o no, riesgo de resistencias).
- Inmunodeficiencias y enfermedades inmunosupresoras, haciendo especial hincapié en las inmunodeficiencias selectivas predisponentes a infecciones por micobacterias.
- Tratamientos inmunosupresores.



La anamnesis es esencial, particularmente en tuberculosis infantil, enfermedad con síntomas inespecíficos y que requiere de alto grado de suspicacia.

Elaborar historia clínica detallada de los casos de TB y de las manifestaciones clínicas como fiebre prolongada, tos secretora de más de dos semanas de evolución, eritema nodoso y las acciones médicas llevadas a cabo en cada caso.

D

(Opinión de expertos)

SSA, 2011.

Moreno-Pérez D., et. al., 2010.

**4.2.2 CUADRO CLÍNICO**

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>El diagnóstico de TBM en niños mayores y adultos se ve frecuentemente oscurecido, por síntomas no específicos tales como cefalea, fiebre vómitos y anorexia. Falta de desarrollo, pérdida de peso, irritabilidad, poco apetito, alteraciones del sueño, vómitos y dolores abdominales son vistos frecuentemente en niños pequeños. Un historial de contacto con TB reciente es frecuente en los niños (50 - 90%) así como lo son presentaciones</p>	<p>4 (Opinión de expertos) SSA, 2011. <i>British Infection Society Guidelines, 2009.</i> <i>National Collaborating Centre for Chronic</i></p>

neurológicas atípicas. Las crisis convulsivas tanto febriles como no febriles, pueden ser el dato inicial en los niños así como cualquier déficit neurológico focal, siendo los más frecuentes las parálisis de nervios craneales y la hemiplejía.

Los principales signos y síntomas descritos son: fiebre (97%); vómito (51-73%), apatía (50%), anorexia (26-27%), irritabilidad (20-25%), cefalea (20%), convulsiones (50%), letargo (73%), rigidez de nuca (27%), tos (23%) y pérdida de peso (23%). La hidrocefalia usualmente es de tipo comunicante y se asocia a una mala evolución. Para evaluar el nivel de conciencia utilice la escala de Glasgow.

*Conditions, 2006.*

*Prasad K y Singh Mb, 2008.*

*Darnaud Raquel, et.al., 2006*

*Ömer Etlik, et. al., 2004.*

*Martínez Héctor R., 2000.*

*Karam Bechara Jose, et.al., 1991.*

*Moreno-Pérez D., et. al., 2010.*

*IAP, 2010.*

*Ruiz-Manzano Juan, et. al., 2008.*

**R**

Los aspectos clínicos pueden ayudar a distinguir la TBM de otras causas de meningitis, pero son de poca ayuda en el diagnóstico específico de tuberculoma o tuberculosis de la médula.

Los principales signos y síntomas descritos son: fiebre, vómito, apatía, anorexia, irritabilidad, cefalea, convulsiones, letargo, rigidez de nuca, tos y pérdida de peso. La hidrocefalia usualmente es de tipo comunicante y se asocia a una mala evolución.

Realizar Escala de Glasgow para evaluar el nivel de conciencia (Algoritmo 1).

**A II**

**(Evidencia de estudios no aleatorios, muy recomendado)**

*British Infection Society Guidelines, 2009.*

**D**

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2011.*

*Henao López Adriana Isabel, et. al., 2011.*

**E**

**Estadio I:** se presentan manifestaciones inespecíficas como: irritabilidad, anorexia, vómito, astenia y fiebre de más de una semana de duración.

**Estadio II:** se caracteriza por datos encefálicos como somnolencia alternando con irritabilidad, cefalea, vómitos, signos meníngeos como: rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky y reflejos osteotendinosos aumentados, puede haber afección de pares craneales (principalmente los oculomotores III, IV, VI y VII facial), crisis convulsivas focales o generalizadas y fiebre elevada.

**4**

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2011.*

*British Infection Society Guidelines, 2009.*

*Prasad K y Singh Mb, 2008.*

*SAEI, 2006.*

*Darnaud Raquel, et. al., 2006.*

**Estadio III:** se caracteriza por alteraciones graves del estado de alerta pudiendo llegar el paciente en coma, espasticidad generalizada, datos de hipertensión endocraneana grave como pulso y respiraciones irregulares, hipertensión arterial, ocasionalmente se observa papiledema (Tabla 3).

El estudio epidemiológico se utiliza para determinar la fuente de infección e interrumpir la transmisión, por parte del área de epidemiología o de la jurisdicción sanitaria correspondiente.



Es obligatorio estadificar la Tuberculosis Meningea, ya que de ello dependen las secuelas y el pronóstico, se encuentran los siguientes estadios:

**Estadio I:** se presentan manifestaciones inespecíficas como: irritabilidad, anorexia, vómito, astenia y fiebre de más de una semana de duración.

**Estadio II:** se caracteriza por datos encefálicos como somnolencia alternando con irritabilidad, cefalea, vómitos, signos meníngeos como: rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky y reflejos osteotendinosos aumentados, puede haber afección de pares craneales (principalmente los oculomotores III, IV, VI y VII facial), crisis convulsivas focales o generalizadas y fiebre elevada.

**Estadio III:** se caracteriza por alteraciones graves del estado de alerta pudiendo llegar el paciente en coma, espasticidad generalizada, datos de hipertensión endocraneana grave como pulso y respiraciones irregulares, hipertensión arterial, ocasionalmente se observa papiledema.

Es **obligado** el estudio epidemiológico para determinar la fuente de infección e interrumpir la transmisión, por parte del área de epidemiología o de la jurisdicción sanitaria correspondiente.

*National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006.*

*Ömer Etlik, et. al., 2004.*

*Martínez Héctor R., 2000.*

*Karam Bechara Jose, et. Al., 1991.*

*SSA, 2011.*

*Henao López Adriana Isabel, et. al., 2011.*

*Medical Research Council, 1947.*

## D

### (Opinión de expertos)

*SSA, 2011.*

*British Infection Society Guidelines, 2009.*

*Henao López Adriana Isabel, et. al., 2011.*

*Prasad K y Singh Mb, 2008.*

*SAEI, 2006.*

*Darnaud Raquel, et. al., 2006.*

*National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006.*

*Ömer Etlik, et. al., 2004.*

*Martínez Héctor R., 2000.*

*Karam Bechara Jose, et. Al., 1991.*

*Medical Research Council, 1947.*

**E**

Los criterios diagnósticos para TBM son:

A. Criterio clínico: al menos 2 semanas de fiebre acompañada de alguno de los siguientes síntomas: cefalea, irritabilidad, pérdida de peso, pérdida del apetito, vómito, signos meníngeos, convulsiones, déficit focal o estado mental alterado. Asociado a un contacto con adulto con diagnóstico de TB pulmonar (opcional).

B. Criterio laboratorio: pleocitosis con más de 20 células/ul, linfocitos más del 60%, proteínas mayores de 100 mg/ml y glucosa menor del 60% del valor sérico.

C. Criterio radiológico: tomografía cerebral con 2 o más de las siguientes características realce gangliobasal, hidrocefalia, tuberculomas o infartos cerebrales.

D. Tuberculosis fuera del sistema nervioso central: tuberculosis en otra localización evidenciada por hallazgos radiológicos o microbiológicos o necrosis de caseificación.

**1. Meningitis tuberculosa definitiva:**

Criterio clínico más el aislamiento microbiológico

**2. Meningitis tuberculosa altamente probable:**

Criterio clínico, los 3 criterios en el líquido cefalorraquídeo y hallazgos tomográficos.

**3. Meningitis tuberculosa probable:**

Criterio clínico, con 2 características en el líquido cefalorraquídeo, alguno de los hallazgos tomográficos y alguna evidencia de tuberculosis en otra localización

**4. Meningitis tuberculosa posible:**

Criterio clínico, con alguna de las características en el líquido cefalorraquídeo, alguno de los hallazgos tomográficos y alguna evidencia de tuberculosis en otra localización

Teniendo en cuenta las dificultades para el aislamiento microbiológico, el diagnóstico se realiza

4

**(Opinión de expertos)**

*Henao López Adriana Isabel, et. al., 2011.*

*Ahuja GK, Mohan KK, et. al., 1994.*

D

**(Opinión de expertos)**

R

con base en las características clínicas, radiológicas, epidemiológicas y de laboratorio. Los criterios diagnósticos que se deben considerar para TBM son:

A. Criterio clínico: al menos 2 semanas de fiebre acompañada de alguno de los siguientes síntomas: cefalea, irritabilidad, pérdida de peso, pérdida del apetito, vómito, signos meníngeos, convulsiones, déficit focal o estado mental alterado. Asociado a un contacto con adulto con diagnóstico de TB pulmonar (opcional).

B. Criterio laboratorio: pleocitosis con más de 20 células/ul, linfocitos más del 60%, proteínas mayores de 100 mg/ml y glucosa menor del 60% del valor sérico.

C. Criterio radiológico: tomografía cerebral con 2 o más de las siguientes características realce gangliobasal, hidrocefalia, tuberculomas o infartos cerebrales.

D. Tuberculosis fuera del sistema nervioso central: tuberculosis en otra localización evidenciada por hallazgos radiológicos o microbiológicos o necrosis de caseificación.

**Caso Probable de Meningitis Tuberculosa:** toda persona menor de 5 años de edad que presente por lo menos tres signos o síntomas clínicos del estadio I o II con o sin antecedentes de contacto con casos confirmados de tuberculosis pulmonar.

**Caso de Tuberculosis Meníngea Confirmado:** toda persona que cuenta con confirmación por laboratorio de la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en LCR a través de tinción, cultivo, PCR o histopatología con presencia de micobacteria.

**Caso de Meningitis Tuberculosa No confirmado:** toda persona menor de 5 años en que la sintomatología, signos clínicos y algún elemento auxiliar de diagnóstico: cambios en el LCR, adenosin desaminasa (ADA) > a 7 UI o estudio histopatológico con granulomas, sin confirmación de micobacterias y buena respuesta al tratamiento antituberculosis determinan la existencia del

SSA, 2011.

*Henao López Adriana Isabel, et. al., 2011.*

*Ahuja GK, Mohan KK, et. al., 1994.*

padecimiento.

**Caso de Meningitis tuberculosa Compatible:** todo caso probable de TBM en menor de 5 años de edad en quien no se pudieron realizar estudios auxiliares de laboratorio, que concluye tratamiento, con antecedente de contacto con caso confirmado de TBP.

**Caso de Meningitis Tuberculosa Descartado:** todo aquel caso probable en el que se determina por laboratorio y gabinete que la enfermedad no es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, con evidencia de otra etiología.

#### 4.2.3 PRUEBA DE TUBERCULINA (PPD/MANTOUX)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Para el diagnóstico de meningitis tuberculosa se requiere la inclusión del mayor número de criterios posibles, entre los cuales se encuentran los datos epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, la respuesta inmunológica del paciente, la identificación bacteriológica del microorganismo, los estudios por imágenes y en ocasiones los hallazgos de anatomía patológica.</p>	<p style="text-align: center;">4 (Opinión de expertos)</p> <p><i>Siciliano Sabatela Luigina, et.al., 2010.</i></p>
	<p>El PPD se obtiene de la precipitación de un filtrado del cultivo de <i>M. tuberculosis</i> con sulfato de amonio o ácido tricloroacético. Existen dos tipos de PPD: el PPD-S y PPD RT-23. Las dosis estándares para la intradermorreacción son 5 UT para el PPD-S y 2 UT para PPD RT-23.</p> <p>Consiste en la aplicación intradérmica de 0.1 ml del derivado proteínico purificado (PPD) 5 UT, en la región anteroexterna del antebrazo. Debe levantarse una roncha pálida de 5 – 8 mm y debe leerse al cabo de 72 horas, se debe medir sólo la induración en su diámetro mayor transversal (Algoritmo 2).</p>	<p style="text-align: center;">4 (Opinión de expertos)</p> <p><i>SSA, 2011.</i> <i>CCSS, 2005.</i> <i>Rodríguez AM, et.al., 2008.</i> <i>IAP, 2010.</i> <i>Ruiz-Manzano Juan, et. al., 2008.</i></p>
	<p>Es necesario comprender los siguientes términos para una adecuada interpretación de la prueba de</p>	

Mantoux:

- Reversión: disminución en la induración comparada con la obtenida en una prueba realizada años antes.
- Conversión: la prueba es positiva, cuando tres a seis meses antes fue negativa se debe a la aplicación del BCG o infección actual, ya sea tuberculosa o por micobacterias de otra especie.
- Reforzamiento: por la aplicación repetida del antígeno, la prueba se vuelve positiva, se debe al recuerdo inmunológico de hipersensibilidad retardada preexistente para antígenos de micobacterias.

**Falsos positivos:** receptores de múltiples transfusiones, vacunados con BCG, microorganismos contaminantes, contacto previo con otras micobacterias, reforzamiento.

**Falsos negativos:** casos de sarcoidosis, tuberculosis miliar o meníngea, varicela, sarampión.



Induración > 5mm en niños o adolescentes:

- Con contacto de un caso de Tuberculosis Bacilífero.
- Síntomas evidentes de Tuberculosis.
- Radiografía pulmonar sugestiva de tuberculosis.
- Niño o adolescente con antecedente de terapia inmunosupresora (VIH, diabetes, desnutrición y otras) (Tabla 4).

Induración > 10mm en niños o adolescentes:

- Menores de 5 años
- Pacientes con desnutrición, cáncer, diabetes, linfoma, enfermedad de Hodgkin o insuficiencia renal crónica.
- Niños con riesgo alto:
  1. Nacidos en países con elevada incidencia de tuberculosis.
  2. Que han viajado a países con elevada incidencia de tuberculosis.
  3. Nacidos de padres con procedencia de países con elevada incidencia de tuberculosis.
  4. Expuestos a adultos con riesgo alto de enfermar de TB (Diabetes, lupus, artritis reumatoide, etc.).

**1b**

**(Ensayo clínico aleatorio individual)**

*CCSS, 2005.*

**4**

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2011.*

*Carceller A. y Lebel M.H., 2005.*

*Ruiz-Manzano Juan, et. al., 2008.*

5. Niños y adolescentes con exposición frecuente a adultos: infectados por el VIH, drogadictos, vagabundos, cuidadores de instituciones, presidiarios e inmigrantes y trabajadores de granjas convertoras de la prueba de la tuberculina en los últimos 2 años (Tabla 4).

Condiciones de falsos negativos:

1. Caducidad de PPD
2. Mala aplicación
3. Conservación inadecuada del biológico
4. Período prealérgico
5. Tuberculosis Diseminada (Meníngea o Miliar)
6. Enfermedades anergizantes (rubéola, sarampión)
7. Tratamiento con inmunosupresores o esteroides
8. Desnutrición de tercer grado
9. Menores de 3 meses
10. Primer trimestre de embarazo
11. Aplicación de vacunas hasta 3 meses anteriores a la prueba

**R**

La conversión de la prueba de Mantoux se define cuando se observa un aumento en el diámetro de la reacción de tuberculina de  $\geq 10$  mm en una segunda prueba de Mantoux (comparando con una reacción previa). Indica que la persona se ha infectado y existe un riesgo significativo de desarrollo de la enfermedad. Investigue y ofrezca tratamiento de ser necesario a todos los contactos que son positivos a la prueba de conversión.

Considere tratar como Tuberculosis latente a los casos cuidadosamente descartados como tuberculosis activa.

**D**

**(Opinión de expertos)**

*IAP, 2010.*

*CCSS, 2005.*

4.2.4 PRUEBAS DE LABORATORIO

4.2.4.1 LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El examen del LCR es esencial y típicamente revela una leucocitosis (<math>10 - 1000 \times 10^3 / \text{ml}</math> predominantemente linfocitos), elevación de proteínas (0.5 – 3.0 gr. / lts.) e hipoglucorraquia (&lt; de 50% de glucosa plasmática. Los hallazgos atípicos en el LCR están bien descritos, particularmente en los pacientes inmuno suprimidos, y el LCR puede ser acelular o mostrar una predominancia de neutrófilos (Tabla 6).</p>	<p>4 <b>(Opinión de expertos)</b> <i>British Infection Society Guidelines, 2009.</i> <i>Cornejo Ochoa José William, Pérez Zuluai Juan Camilo, 2010.</i></p>
	<p>En todos los casos debe realizarse punción lumbar para citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) que habitualmente es de aspecto turbio o xantocrómico; las proteínas se encuentran elevadas al igual que las células (50 a 500/mm con predominio de mononucleares sin embargo puede haber polimorfonucleares) y la glucosa generalmente es menor de 40mg/dL (puede encontrarse hipoglucorraquia de 20mg/dL; simultáneamente deberá solicitarse glucosa sérica). En todos los casos se debe solicitar en LCR realización de tinción de Ziehl Neelsen y cultivo para micobacterias, otras bacterias y hongos. Se debe realizar BAAR y cultivo del líquido obtenido por lavado gástrico, expectoración o ambos, serie de 3, además de biometría hemática y electrolitos séricos.</p>	<p>4 <b>(Opinión de expertos)</b> <i>SSA, 2011.</i> <i>IAP, 2010.</i> <i>Conde MB, et. al., 2009.</i> <i>Bejarano Ramírez Natalia, et. al., 2008.</i></p>
	<p>La búsqueda del BARR en LCR y otros tejidos permanece como la prueba diagnóstica más rápida para comprobar la tuberculosis del Sistema Nervioso Central. En niños el porcentaje positivo es de 25% a diferencia del adulto 80%. La cantidad mínima para el laboratorio es de 5 ml.</p>	<p>A II <b>(Evidencia de estudios no aleatorios, muy recomendado)</b> <i>British Infection Society Guidelines, 2009.</i> <i>Cornejo Ochoa José William, Pérez Zuluai Juan Camilo, 2010.</i></p>



En niños con imágenes sugerentes de tuberculoma deberá valorarse biopsia solo si no se cuenta con otras pruebas de laboratorio que nos permita diagnosticar TB.

D  
(Opinión de expertos)  
SSA, 2011.

#### 4.2.4.2 CULTIVO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>4 (Opinión de expertos)</p>
<p>El cultivo es el estándar de oro más utilizado para el diagnóstico de tuberculosis, tiene mayor sensibilidad comparado con la baciloscopia, actualmente el resultado se obtiene entre 2 a 4 semanas.</p>	<p><i>Camila Rodríguez, 2012.</i> SSA, 2011.</p>
<p>Los cultivos líquidos tienen más ventaja que los sólidos, ya que detectan un nivel bajo de bacilos de <math>10</math> a <math>10^3</math> por mililitro aumentando la especificidad un 10 %. Una revisión sistemática reportó una alta sensibilidad del Sistema Automatizado para Cultivo de Micobacterias, el uso en conjunto de los medios líquidos y sólidos incrementa la detección en un 92%.</p>	<p><i>Cornejo Ochoa José William, et. al., 2010.</i> <i>San Juan Rafael, Sánchez-Suárez Carmen, et. al., 2006.</i></p>
	<p>D (Opinión de expertos)</p>
<p>La Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional para el Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) recomiendan el uso del medio líquido para el cultivo y la prueba de sensibilidad sólo para casos dictaminados en comités estatales. Se recomienda tomar la muestra y enviarla al InDRE.</p>	<p><i>Camila Rodríguez, 2012.</i> SSA, 2011.</p>

#### 4.2.4.3 ADENOSINA DESAMINASA (ADA)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p>	<p>La adenosina desaminasa (ADA) se obtiene por el método colorimétrico de Galanti y Giusti, es un auxiliar eficaz para confirmar la sospecha de tuberculosis en el sistema nervioso central (SNC). Su bajo costo y rapidez en su procesamiento, así como su alta especificidad, la vuelven un auxiliar de diagnóstico muy accesible para nuestra población.</p> <p>La prueba de adenosina desaminasa es un método auxiliar eficaz de bajo costo y gran rapidez para confirmar la sospecha tuberculosis del sistema nervioso. Su sensibilidad es de un 64 %, pero su negatividad no descarta la tuberculosis y el tratamiento lo altera.</p>	<p><b>4</b> <b>(Opinión de expertos)</b> SSA, 2011. <i>Cornejo Ochoa José William, Pérez Zuluai Juan Camilo, 2010.</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>La elevación de la enzima adenosina desaminasa que se libera a partir de los linfocitos activados contribuye al diagnóstico de la TB pleural, peritoneal y meníngea. Las cifras de adenosina desaminasa por encima de 7 U/l, tienen alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de meningitis tuberculosa.</p>	<p><b>D</b> <b>(Opinión de expertos)</b> SSA, 2011. <i>Ruiz-Manzano Juan, et al., 2008.</i> <i>SAEI, 2006.</i> <i>Zúñiga Ramírez C y Soto Hernández JL, 2005.</i></p>

#### 4.2.4.4 DETERMINACIÓN DE IFN- $\gamma$

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p>	<p>En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección tuberculosa. Las técnicas se basan en la detección del IFN- <math>\gamma</math> liberado como respuesta a la estimulación in vitro de las células T sensibilizadas presentes en sangre periférica con antígenos específicos de <i>M. tuberculosis</i>. Actualmente se emplean para la estimulación de las células T los antígenos RD1 denominados <i>early secretory antigen target-6</i> (ESAT-6) y <i>culture filtrate protein 10</i> (CFP-10), y el antígeno RD11 RV26548, que están presentes en el complejo <i>M. tuberculosis</i> pero ausentes tanto en la vacuna antituberculosa como en</p>	<p><b>4</b> <b>(Opinión de expertos)</b> SSA, 2011. <i>IAP, 2010.</i> <i>Mario A, et al., 2010.</i> <i>Ruiz-Manzano Juan, et al., 2008.</i></p>

otras micobacterias ambientales (excepto en *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*). Por lo tanto, estas técnicas diferencian a los individuos infectados

por *M. tuberculosis* de los que han recibido la vacuna antituberculosa y de los expuestos a otras micobacterias. Además, incorporan controles para detectar la anergia y excluir así los falsos negativos. Por otra parte, pueden repetirse inmediatamente, sin que se vean afectadas por el efecto de refuerzo.

Esta tecnología in vitro presenta algunas ventajas adicionales respecto a la PPD : se evita la subjetividad en la interpretación de los resultados; la determinación puede repetirse si es necesario; la obtención de los resultados es rápida; se elimina la visita de lectura; se evita la pérdida de individuos que no acuden a la lectura; es de fácil estandarización y aplicación en el laboratorio; permite la inclusión de controles positivos para identificar a los pacientes anérgicos, y al realizarse en el laboratorio, no en un lugar visible como la PPD, se respeta la privacidad del paciente. El inconveniente de la técnica es su mayor costo económico.

Se necesitan más estudios para determinar su eficiencia. Las dos pruebas comerciales que se encuentran son Quantiferon Gold y T spot, estas se usan principalmente en los países de baja incidencia de tuberculosis. Sin embargo, estas pruebas no distinguen tuberculosis activa de infección latente y son costosas.

**R**

La experiencia del uso de IGRA en niños es más limitada que en adultos y su inclusión en las guías clínicas está siendo más prudente. La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) publicaron un consenso en relación con el diagnóstico de la TB en edad pediátrica, que incluye un apartado con el uso de las IGRA en el cribado de la Tuberculosis Latente (TBL), aunque recomendando la PPD continua recomendándose.

**D**

**(Opinión de expertos)**

*Moreno-Pérez D., et. al., 2010.*

#### 4.2.4.5 REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p> <p>La pruebas de amplificación de ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no diferencia la infección latente con los bacilos muertos por lo que continúan siendo positiva aun después del tratamiento.</p> <p>La PCR es positiva en el 95% al 100% de los casos con cultivo positivo, pero sólo en un 50% a 60% de los casos negativos de los cultivos. Puede ser falso positivo en 1% a 30% de los casos. Por lo tanto, no se pueden tomar decisiones únicamente sobre la base de las pruebas de PCR y por lo tanto, estas pruebas no se recomiendan en la práctica clínica.</p>	<p><b>D</b></p> <p><b>(Opinión de expertos)</b></p> <p>SSA, 2011.</p> <p>IAP, 2010.</p> <p>Kulkarni S. P., et. al., 2005.</p>
<p><b>R</b></p> <p>No está documentada la rentabilidad del estudio sistemático por PCR de muestras diferentes a esputo para el diagnóstico de las formas extrapulmonares de tuberculosis, aunque puede ser una ayuda en ocasiones, especialmente en las tuberculosis meníngeas.</p>	<p><b>D</b></p> <p><b>(Opinión de expertos)</b></p> <p>SAEI, 2006.</p>
<p><b>R</b></p> <p>La PCR es una herramienta auxiliar más para el diagnóstico de la tuberculosis en niño. Una PCR negativa nunca elimina la probabilidad de tuberculosis y una PCR positiva no siempre es confirmatoria.</p> <p>Las limitaciones de PCR:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Detecta el ADN de bacilos vivos y muertos, por lo cual no es útil para el seguimiento.</li><li>• Requiere de infraestructura, personal capacitado y es costosa.</li><li>• Fácil contaminación durante el procedimiento.</li></ul>	<p><b>D</b></p> <p><b>(Opinión de expertos)</b></p> <p>SSA, 2011.</p> <p>Kulkarni S. P., et. al., 2005.</p>

4.2.4.6 MÉTODOS SEROLÓGICOS (ELISA, WESTERN BLOT)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Estos métodos están limitados por la baja sensibilidad y especificidad para distinguir la enfermedad activa de la infección latente, o bien infección causada por el complejo M. tuberculosis o micobacterias no tuberculosas y por la vacuna de BCG.</p>	<p>4 (Opinión de expertos) SSA, 2011.</p>
	<p>Otras pruebas con sensibilidad y especificidad variable en población pediátrica (65% a 85%) son la prueba de adenosin desaminasa, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y técnicas de ELISA (ensayo inmunoenzimático) en el LCR, lavado gástrico o expectoración. Los aspirados gástricos y de médula ósea pueden ser de ayuda en la detección de tuberculosis extraneural en los niños.</p>	<p>D (Opinión de expertos) SSA, 2011. Conde MB, et. al., 2009.</p>

4.2.5 GABINETE

4.2.5.1 TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La imagenología incluyendo ultrasonido resonancia magnética y TAC del abdomen, pelvis y tórax puede revelar evidencia de tuberculosis no detectada en las radiografías simples.</p>	<p>B II (Evidencia de estudios no aleatorios, Recomendado, pero existen otras alternativas que pueden ser aceptables) <i>British Infection Society Guidelines, 2009.</i></p>
	<p>En todos lo pacientes se debe realizar tomografía axial computarizada contrastada de cráneo (TAC) al ingreso con la finalidad de detectar hidrocefalia con o sin aracnoiditis basal. La radiografía de cráneo es inespecífica.  La atención debe hacerse en una unidad que cuente</p>	<p>D (Opinión de expertos) SSA, 2011.</p>

con TACC y neurocirujano.



En la afectación meníngea, la TC puede mostrar una captación intensa y homogénea de contraste en la superficie cortical que se extiende dentro de los hemisferios, mientras que en la resonancia magnética la captación depende del estado de la enfermedad. El tuberculoma se manifiesta en la TC como masas redondeadas o lobuladas que demuestran captación de contraste en anillo.

4

**(Opinión de expertos)**

Conde MB, et. al., 2009.

Ruiz-Manzano Juan, et. al., 2008.



Se observa la tríada de aracnoiditis por realce basal, hidrocefalia e infartos, que sugiere fuertemente el diagnóstico de MTB. La hidrocefalia es usualmente de tipo comunicante, debida a bloqueo de las cisternas basales por el proceso inflamatorio. Con menor frecuencia es de tipo obstructivo por efectos de tuberculomas o ependimitis granulomatosa sobre la circulación del LCR.

D

**(Opinión de expertos)**

Cornejo Ochoa José William, et. al., 2010.

IAP, 2010.

Conde MB, et. al., 2009.

La aracnoiditis basal con o sin hidrocefalia es muy sugestiva de MTB pero no es la única enfermedad que la puede producir; en efecto: la neuroinfección por hongos y la poliarteritis nodosa también pueden causar estas alteraciones.

#### 4.2.5.2 RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La resonancia magnética provee alta definición de lesiones Infra tentoriales y de los cambios cerebrales tempranos en la TBM pero la información en relación a la sensibilidad y especificidad diagnosticas de estos hallazgos es limitada. La meningitis criptococcica la encefalitis por CMV la toxoplasmosis, la sarcoidosis, las metástasis meníngeas y el linfoma todos pueden producir hallazgos radiográficos similares.</p>	<p>B II <b>(Evidencia de estudios no aleatorios, Recomendado)</b> <i>British Infection Society Guidelines, 2009.</i></p>
	<p>Todos los pacientes con tuberculoma cerebral o tuberculosis espinal deberán ser enviados a tercer nivel de atención para estudios especializados como resonancia magnética tan pronto como sea posible. Es poco frecuente diagnosticar sobre la base de la</p>	<p>D <b>(Opinión de expertos)</b></p>



imagenología por si mismo. Debe buscarse un foco tuberculoso extraneural clínica y radiológicamente en todos los pacientes de Tuberculosis del SNC dado que puede indicar criterios más seguros y accesibles para el muestreo diagnóstico. Todos los pacientes deben contar con una radiografía de tórax como parte de la evaluación diagnóstica.

SSA, 2011.

IAP, 2010.

### 4.3 TRATAMIENTO

#### 4.3.1 QUIMIOPROFILAXIS (TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN LATENTE)

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La quimioprofilaxis consiste en la administración de Isoniazida a personas con riesgo de desarrollar una tuberculosis (Algoritmo 3, Tabla 6).</p> <p><b>INDICACIÓN:</b></p> <p><b>Quimioprofilaxis primaria [niños PPD (-)]:</b> es aquella que se indica a personas no infectadas, es decir PPD (-) para protegerlas de la infección con el M. tuberculosis, indicada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recién nacidos de madre tuberculosa bacilífera, hayan o no recibido BCG al nacer y sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad tuberculosa.</li> <li>• Niños no vacunados con BCG, contactos de tuberculosos bacilíferos, sin evidencia clínica ni radiológica de TB activa. Vacunar con BCG al término de la quimioprofilaxis. (ver norma de Manejo de Contactos)</li> </ul> <p><b>Quimioprofilaxis secundaria [Individuos PPD (+) reactivos francos, de 10 mm. o más]:</b> es la que se administra a individuos ya infectados, es decir PPD (+) para evitar que desarrollen la enfermedad, indicada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contactos intradomiciliarios, menores de 5 años, de tuberculosos pulmonares bacilíferos, con o sin cicatriz BCG y sin evidencias clínicas ni radiológicas de enfermedad tuberculosa activa.</li> <li>• Infectados VIH/SIDA.</li> </ul>	<p><b>D</b></p> <p><i>(Opinión de expertos)</i></p> <p>SSA, 2011.</p> <p>Varaine F., et.al., 2010.</p> <p>SAEI, 2006.</p> <p>CCSS, 2005.</p>

- Individuos recientemente infectados o niños



menores de 5 años no vacunados con BCG.

**CONTRAINDICACIONES**

1. Portadores de una enfermedad tuberculosa activa.
2. Individuos con antecedentes de daño hepático secundario a Isoniazida o con historia de reacciones adversas a esta droga.

**ADMINISTRACIÓN**

- Isoniazida (H) 10mg/Kg de peso diariamente, en una sola toma, en adultos y niños, sin exceder los 300 mg, durante 6 meses (en VIH (+)/SIDA 12 meses).
- En caso de resistencia a H Rifabutina (R) 10 mg/kg/día por 6 meses.

Controles: de acuerdo a las manifestaciones clínicas de toxicidad y vigilancia de apego. Interrogar en forma dirigida sobre anorexia, náuseas, vómitos, ictericia, coluria, dolor abdominal, fiebre, rash cutáneo y parestesias. La presencia de alguno de estos síntomas por más de 3 días debe ser motivo de suspensión de la droga y evaluación médica.

**D**

**(Opinión de expertos)**

SSA, 2011.

Varaine F., et.al., 2010.

SAEI, 2006.

CCSS, 2005.

**4.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	4
<p>La incorporación de fármacos antituberculosos eficaces a partir de 1952 consiguió controlar la enfermedad; sin embargo, la situación actual es bien distinta, estimándose que 3,5 millones de personas morirán a causa de la tuberculosis en el año 2000, pasando a ser esta enfermedad la causa de muerte más frecuente debida a un solo agente patógeno.</p>	<p><b>(Opinión de expertos)</b></p>
	<p>Parrilla Parrilla, et.al., 2000.</p>
<p>La TB pulmonar es la forma más importante epidemiológicamente, por lo que son escasos los ensayos clínicos controlados que evalúen distintos</p>	4
	<p><b>(Opinión de expertos)</b></p>
	<p>Martín Lasso B., 2011.</p>

**E**

tratamientos para la TB extrapulmonar, debido a esto es escasa evidencia documentada, hecho que es más patente aún en la edad pediátrica. La mayoría de las recomendaciones están basadas en series de casos o en opiniones de expertos, con la consecuente falta de uniformidad de los consensos de las diferentes sociedades científicas.

En las Formas extrapulmonares las evidencias sobre la duración del tratamiento no son suficientemente claras y las recomendaciones de diversas guías no son unánimes. No obstante, se recomienda utilizar las mismas pautas que en la TB pulmonar y prolongar la duración del tratamiento en algunas situaciones, especialmente como en la meningitis tuberculosa y en la espondilitis tuberculosa con afectación neurológica.

*González – Martín, et.al, 2010.*

*SEIP, 2008.*

**E**

La meningitis tuberculosa es la forma mas frecuente de presentación de TB en el SNC, de pronostico fatal sin tratamiento, este debe iniciarse tan pronto como se tenga una sospecha diagnostica fundada, ya que el pronóstico funcional y vital depende de la precocidad en la instauración del tratamiento.

**4**  
**(Opinión de expertos)**

*Martín Lasso B., 2011.*

*González – Martín, et.al, 2010.*

*Fanlo P. y Tiberio G., 2007.*

*Coria Lorenzo José de Jesús, et.al. 2007.*

**R**

Iniciarse tan pronto como se tenga una sospecha diagnostica fundada, ya que el pronóstico funcional y vital depende de la precocidad en la instauración del tratamiento.

**D**  
**(Opinión de expertos)**

*González – Martín, et.al, 2010.*

*Martín Lasso B., 2011.*

*Fanlo P. y Tiberio G., 2007.*

*Coria Lorenzo José de Jesús, et.al. 2007.*

**E**

La mortalidad y las secuelas dependen directamente del estadio de la enfermedad y del momento del inicio del tratamiento correcto. La mortalidad de los pacientes en estadio III se sitúa entre el 50-75 %, en el estadio II es aproximadamente del 30 % y en el estadio I del 17 %. Además puede producir severas secuelas neurológicas en la tercera parte de los supervivientes a pesar de un tratamiento adecuado.

El tratamiento de la afectación tuberculosa del sistema nervioso central debería de iniciarse tan pronto como sea posible con una combinación de medicamentos bactericidas que atraviesen la barrera hematoencefálica.

4

(Opinión de expertos)

SAEI, 2006.

**R**

El tratamiento inicial de la Meningitis TB se basa en la asociación de cuatro fármacos antituberculosos, corticoides y con frecuencia, intervención neuroquirúrgica.

El empleo transitorio de fenitoína como profilaxis anticonvulsiva puede estar justificado dado el potencial epileptógeno de esta meningitis, aunque hay que tener en cuenta las posibles interacciones con isoniazida y rifampicina.

D

(Opinión de expertos)

SEIP, 2008.

**E**

El tratamiento adyuvante con corticosteroides reduce la mortalidad y los déficits neurológicos en pacientes con tuberculosis meníngea grave. Una revisión sistemática reciente (7 ECA, 1140 pacientes) evaluó la eficacia de los Corticosteroides en combinación con un tratamiento antituberculoso convencional en pacientes de cualquier edad con meningitis tuberculosa, comparando los resultados con una pauta sin corticosteroides. Los estudios analizados usaron prednisolona (60 mg/día en adultos y 2 mg/kg/día en niños) y dexametasona (12 a 16 mg/día en adultos y 0,4 mg/kg/día en niños) y el seguimiento de los estudios fue variable, entre dos meses y casi cuatro años.

De forma global, los corticosteroides redujeron el riesgo de muerte en un 22% (RR 0,78; IC95% 0,67 a 0,91, 429 eventos). La mortalidad en el grupo sin corticosteroides fue de más del 40%, y éstos proporcionaron una disminución absoluta del 8,6%,

4

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.

SAEI, 2006.

que resulta clínicamente significativa. El número de pacientes necesarios a tratar para evitar una muerte fue de 10 aproximadamente. El beneficio del tratamiento fue independiente de la duración del seguimiento del estudio.

**R**

Recomendamos que todos los pacientes con TBM reciban corticosteroides adjuntos sin importar la severidad la enfermedad en su presentación.

El régimen debe seguir a aquellos utilizados en los ensayos controlados recientes. Los niños (igual o menos de 14 años) debe recibir prednisolona 4 mg/Kg /24hr (o dosis equivalente de dexametasona: 0.6mg/Kg/24hr) durante 4 semanas seguido de un curso de reducción de 4 semanas.

**E**

El tratamiento actual de la TB inicial o nunca tratada se rige por las bases bacteriológicas y por los numerosos ensayos terapéuticos controlados realizados durante más de 30 años por diversas sociedades científicas y organizaciones sanitarias internacionales. Se considera que un régimen terapéutico reúne condiciones para ser utilizado cuando cura a más del 95% de los pacientes y ocasiona menos del 5% de intolerancias graves que obliguen a su modificación.

El mejor tratamiento será el formado por fármacos que tengan un alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, buena aceptación y tolerancia, pocos efectos secundarios, administrados simultáneamente y en preparados que contengan todos los fármacos combinados. Esto facilitará el cumplimiento y evitará los fracasos y la creación de resistencias.

Se pueden distinguir tres aspectos funcionales de la acción de los medicamentos antituberculosos: la actividad bactericida precoz (destrucción rápida de gran cantidad de bacilos que se multiplican activamente), la actividad esterilizante (destrucción de poblaciones de bacilos que se multiplican en forma lenta e intermitente) y la prevención de la aparición de resistencia a la medicación. Una misma droga puede ser excelente actividad bactericida o

**A I**

**(Evidencia de ensayos controlados aleatorios, muy recomendado)**

*British Infection Society Guidelines, 2009.*

**4**

**(Opinión de expertos)**

*González – Martín J., et.al, 2010.*

*Uberos Fernández J, 2008. SAP, 2002.*

**E**

baja actividad en otras funciones. Las poblaciones bacilares de multiplicación rápida son las que tienen mayor número de mutantes resistentes naturales. Por su gran magnitud determinan la gravedad de la enfermedad, las diseminaciones y la eliminación de gran número de bacilos al exterior. Al destruir los bacilos resistentes, las drogas esterilizantes disminuyen el riesgo de aparición de recaídas. En cambio, las drogas bacteriostáticas, que sólo reducen la velocidad de crecimiento de las micobacterias, tienen poca cabida en la quimioterapia abreviada de la tuberculosis, aunque son útiles en esquemas de retratamiento para prevenir el desarrollo de nuevas resistencias bacterianas.

Condiciones de actividad antibacilar de los fármacos antituberculosos que deben cumplir:

1. Prevención de las resistencias:
  - Fármacos con elevada actividad: Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomina, Piracinamida.
2. Actividad bactericida precoz:
  - Fármacos con elevada actividad: Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomina, Piracinamida.
3. Actividad esterilizante:
  - Fármacos con elevada actividad: Rifampicina, Piracinamida, Isoniazida, Estreptomina.

**R**

El tratamiento será el formado por fármacos que tengan un alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, buena aceptación y tolerancia, pocos efectos secundarios, administrados simultáneamente y en preparados que contengan todos los fármacos combinados. Esto facilitará el cumplimiento y evitará los fracasos y la creación de resistencias. La actividad antibacilar de los fármacos antituberculosos que deben cumplir:

1. Prevención de las resistencias:
  - Fármacos con elevada actividad: Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomina, Piracinamida.
2. Actividad bactericida precoz:
  - Fármacos con elevada actividad: Isoniazida,

4

**(Opinión de expertos)**

*González – Martín J., et.al, 2010.*

*Uberos Fernández J, 2008. SAP, 2002.*

D

**(Opinión de expertos)**

*González – Martín J., et.al, 2010.*

*Uberos Fernández J, 2008. SAP, 2002.*

Rifampicina, Etambutol, Estreptomicina,  
Piracinamida.

3. Actividad esterilizante:

- Fármacos con elevada actividad: Rifampicina,  
Piracinamida, Isoniazida, Estreptomicina.



### ISONIAZIDA

La isoniazida posee una marcada actividad bactericida frente a los microorganismos en rápida división. Actúa específicamente sobre el complejo M. tuberculosis y algunas micobacterias no tuberculosas. Carece de actividad sobre otras bacterias, hongos y virus. La acción primaria es la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos de la membrana de las micobacterias. Penetra con facilidad en la célula y por ello actúa sobre los bacilos intracelulares. El pH del medio no altera la acción farmacoterapéutica y por ello posee la capacidad de actuar sobre granulomas caseificantes y cavernas tuberculosas. Posee una rápida absorción oral y aproximadamente a las 3 horas consigue una concentración plasmática eficaz que se sitúa entre los 1 y 2 microgramos/ml. Debido a su bajo peso molecular se distribuye rápidamente en los líquidos cerebrospinal, pleural y ascítico así como en los órganos y tejidos. Cruza con facilidad la barrera placentaria y la concentración en la leche materna es parecida a la plasmática. El metabolismo es principalmente hepático por acetilación y dependiendo de la capacidad de acetilación, determinada genéticamente, el tiempo de semivida puede variar entre 1 y 6 horas; ello no altera de forma significativa la efectividad pero puede aumentar las concentraciones plasmáticas y por tanto incrementar sus efectos tóxicos. Hasta el 95% de la dosis se elimina por orina en la primeras 24 horas y una pequeña cantidad por heces.

La neuropatía periférica se relaciona con la dosis y afecta principalmente a pacientes con cierta predisposición como malnutrición, alcoholismo, diabetes, infección por el VIH e insuficiencia renal.

### RIFAMPICINA

La rifampicina bloquea la proliferación de muchas bacterias gran positivas y gran negativas, además

4

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.

E

posee actividad bactericida para los microorganismos en rápida división pero también sobre los que se encuentran en fases de división intermedia o lenta por lo que tiene capacidad esterilizadora. Su principal mecanismo de acción es sobre la enzima RNA polimerasa de las bacterias. Actúa sobre las bacterias intracelulares y extracelulares, presenta una rápida absorción por vía oral que se reduce considerablemente (hasta un 30%) si se administra junto con la comida. Se distribuye ampliamente en órganos y tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica. La concentración en el líquido cefalorraquídeo alcanza hasta un 20% de la concentración plasmática, pudiendo aumentar en caso de inflamación meníngea.

El metabolismo es principalmente hepático, mediante desacetilación, dando lugar a su metabolito activo. El tiempo de semivida tras administración oral repetida es de 2 a 3 h, la cual es superior en pacientes con disfunción hepática. Es un potente inductor enzimático del complejo P450 (1A2, 2C9, 2C19 y 3A4).

La eliminación principal es por la bilis, y hasta un 30% se elimina por vía renal. Las reacciones cutáneas pruriginosas con o sin rash asociado se producen hasta en un 6%, se autolimitada, las reacciones gastrointestinales consisten en náuseas, anorexia y dolor abdominal y puede causar elevaciones transitorias de la bilirrubina y en combinación con Isoniazida la hepatotoxicidad es más frecuente.

Típicamente causa una coloración anaranjada de los fluidos corporales (esputo, orina, lágrimas, etc.) que se debe advertir al paciente. Es un componente esencial de toda pauta terapéutica de corta duración.

#### **PIRAZINAMIDA**

Actúa principalmente sobre los microorganismos de división lenta y en medio ácido y por tanto sobre los bacilos residentes en los macrófagos. El mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque podría consistir en la inhibición de la síntesis del ácido micólico; se absorbe rápidamente por vía oral y amplia distribución por los órganos y tejidos así

4

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.

**E**

como por el líquido cefalorraquídeo, donde alcanza concentraciones parecidas a las plasmáticas. El metabolismo es hepático, mediante los procesos de hidrólisis, el tiempo de semivida es de 9 a 10 horas, pudiendo ser superior en pacientes con insuficiencia renal. En las primeras 24 horas el 70% se elimina por la orina, en forma de metabolitos o como principio activo inalterado.

El principal efecto adverso de la pirazinamida es la hepatotoxicidad, que se relaciona con la dosis habituales (25 mg/kg) la frecuencia de hepatotoxicidad es inferior al 1%, y causa frecuentemente poliartralgias e hiperuricemia asintomática, otros efectos adversos son las náuseas, anorexia o rash cutáneo. La pirazinamida es un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis.

#### ETAMBUTOL

El etambutol se considera un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis y es incluido en las fases iniciales de muchas pautas dado que suprime la proliferación de los bacilos resistentes a Isoniazida. Las resistencias al etambutol se desarrollan con mucha lentitud. Su mecanismo de acción radica en la alteración de la biosíntesis de la pared celular de los bacilos, presenta una rápida absorción por vía oral, presentando concentraciones terapéuticas en las primeras 2 a 4 horas de su administración. Un 75% del producto se elimina de forma inalterada por la orina en las primeras 24 horas. El tiempo de semivida es de unas 2 a 4 horas. El principal efecto adverso del etambutol es la neuritis óptica con una disminución de la agudeza visual o una reducida discriminación de los colores que puede afectar a uno o los dos ojos. Se trata de un efecto relacionado con dosis diarias superiores a 15 mg/kg. Una pauta intermitente podría reducir la probabilidad de presentar este efecto. Los pacientes que inician una pauta con etambutol deben realizar un test de agudeza visual y de discriminación de colores que se debe monitorizar mensualmente si el tratamiento presenta una duración superior a dos meses, a altas dosis o en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal. En los niños, durante los dos primeros meses se pueden administrar dosis de 15 a

4

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.

25 mg/kg. En niños pequeños que no colaboran en la exploración se pueden realizar potenciales visuales evocados.

**R**

Los principios básicos del tratamiento de una persona con tuberculosis, o en la que se sospecha tuberculosis, son los mismos en todos los países. En primer lugar, el diagnóstico se debe establecer rápidamente y con exactitud, en segundo lugar se deben utilizar aquellas pautas estandarizadas que han mostrado ser eficaces y finalmente la respuesta al tratamiento debe monitorizarse. Los objetivos de todo tratamiento antituberculosis son: eliminar el bacilo rápidamente y evitar aparición de resistencias, limitar el daño y la muerte por tuberculosis.

**R**

Los niños con sospecha o confirmación de meningitis tuberculosa debe ser tratada con un régimen de cuatro medicamentos (HRZE) durante 2 meses, seguido de un régimen de dos medicamentos (HR) para 10 meses, la duración total del tratamiento es de 12 meses. Las dosificaciones recomendadas para el tratamiento de la meningitis tuberculosa son los mismos que los se describen para la tuberculosis pulmonar.

Los pacientes con meningitis tuberculosa deben seguir un tratamiento de doce meses de duración.

**D**

**(Opinión de expertos)**

*AIAQS, 2009.*

**AII**

**(Evidencia de estudios no aleatorios, muy recomendada)**

*British Infection Society Guidelines, 2009.*

**D**

**(Opinión de expertos)**

*WHO, 2010.*

*González – Martín J., et.al, 2010.*

*Martín Lasso B., 2011.*

*Fanlo P. y Tiberio G., 2007.*

*SEIP, 2008.*

*SAEI, 2006.*

*Domínguez- Castellanos Ángel, 2007.*

*AIAQS, 2009.*



Los niños suelen tener una buena tolerancia a los fármacos. Su tratamiento debe ser igual que en los adultos ajustando las dosis al peso.

4

(Opinión de expertos)

*González – Martín J., et.al, 2010.*



Los fármacos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis meníngea no difieren de los que se dispone para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Debido a la pobre penetración en el sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica de algunos de los fármacos antituberculosos disponibles, se ha prolongado la duración de las pautas terapéuticas.

4

(Opinión de expertos)

*AIAQS, 2009.*

No existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que se comparen diferentes pautas de tratamiento o duración en pacientes diagnosticados de meningitis tuberculosa. La escasa evidencia al respecto proviene de series de casos o pequeñas cohortes de pacientes con las limitaciones metodológicas implícitas en este tipo de diseño.



No hay ensayos clínicos que evalúen el tratamiento de la MTB en niños debido a la baja incidencia y a la gravedad de la enfermedad. El consenso actual es iniciar un período de inducción durante 2 meses con Isoniazida, rifampicina y pirazinamida, además de un cuarto fármaco, hasta conocer la sensibilidad de la cepa, que se suele demorar 1-2 meses, para luego continuar con Isoniazida y rifampicina durante los 10 meses de período de mantenimiento si la cepa es susceptible a estos fármacos.

4

(Opinión de expertos)

*SSA, 2010.*

*SEIP, 2008.*

Los pacientes con alto riesgo de TB fármacorresistente son aquellos que:

- Previamente tratados contra la TB
- Proviene o han viajado hacia regiones/países con altos índices de fármacorresistencia
- Expuestos a personas con TB fármacorresistente

- Falla de tratamiento antituberculoso evaluación de riesgo A fármacorresistencia.

**E**

Aunque no existen estudios adecuados que avalen esta recomendación, algunos autores recomiendan una duración del tratamiento de nueve meses y, según la CDC, American y British Thoracic Societies, la duración del tratamiento debería prolongarse a 12 meses; si la pirazinamida no es tolerada o la cepa es resistente a esta, recomiendan ampliar el tratamiento a 18 meses.

4

(Opinión de expertos)

*Fanlo P. y Tiberio G., 2007.*

**E**

En la elección del esquema antituberculosis se debe preferir fármacos con buena penetración al SNC la Isoniazida, que posee un excelente efecto bactericida, junto con pirazinamida y etionamida, son fármacos de libre paso por la barrera hematoencefálica; a consecuencia de ello, su concentración en el LCR es prácticamente similar a la sanguínea. Otros fármacos tienen penetración intermedia a SNC, como moxifloxacina y levofloxacina.

4

(Opinión de expertos)

*Martín Lasso B., 2011.*

Rifampicina, por otro lado, tiene baja penetración a SNC, el paso de este antimicrobiano ocurre en fase temprana de la MTB y se asocia a la inflamación inicial meníngea siendo su concentración en LCR < 10% respecto de la sérica; sin embargo, ya que la fracción libre no ligada a proteínas que corresponde al 20% de la rifampicina total es la que actúa sobre *M. tuberculosis*, esta condición de baja penetración es relativa desde el punto de vista terapéutico. Además, dado que más de la mitad de los casos de MTB tienen una TB diseminada o de otra ubicación no se puede prescindir de este fármaco en el esquema inicial. Etambutol y los aminoglicosidos, incluyendo estreptomina, también penetran en fases tempranas inflamatorias del tratamiento; la concentración en el LCR de este último fármaco representa 20% de su fracción sérica de modo que su acción es marginal y posiblemente debe replantearse la indicación de estreptomina dentro del esquema de las guías chilenas para MTB.



La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) propone como cuarto fármaco el uso de aminoglucósidos (estreptomina intramuscular o amikacina intravenosa) o etambutol.

Los aminoglucósidos preferentemente en niños menores de 4 años a los que no es posible realizar una adecuada vigilancia oftalmológica y para aquellos pacientes con lesiones actuales o previas en nervio óptico. El etambutol puede usarse en todos los niños durante la fase intensiva y se recomienda realizar una valoración oftalmológica.

4  
(Opinión de expertos)  
*SEIP, 2008.*



Los medicamentos deben ser administrados diariamente ya sea en forma individual o en forma combinada.

B II  
(Recomendado, pero existen otras alternativas que pueden ser aceptables, Evidencia de estudios no aleatorios)  
*British Infection Society Guidelines, 2009.*



Dificultades para el suministro vía oral debido a la pérdida de conciencia, es a través de sonda nasogastrica o gastrostomía percutánea puede ser otra alternativa, además de la estreptomina, hay formulaciones parenterales de Isoniazida y rianpicina de dosis equivalentes a las presentaciones orales.

4  
(Opinión de expertos)  
*González – Martín, et.al, 2010.*



Dado el riesgo de hepatotoxicidad por medicamentos, la OMS recomienda lo siguiente dosis de los medicamentos antituberculosis (Tabla 7, 8 y 9) para el tratamiento de la tuberculosis en los niños:

- Isoniazida (H) - 10 mg / kg (rango de 10-15 mg / kg), dosis máxima 300 mg / día
- Rifampicina (R) - 15 mg / kg (intervalo 10-20 mg / kg); dosis máxima de 600 mg / día
- Pirazinamida (Z) - 35 mg / kg (30-40 mg / kg)

D  
(Opinión de expertos)  
*WHO, 2010.*

- Etambutol (E) - 20 mg / kg (15-25 mg / kg)

**R**

Los niños que viven en lugares donde la prevalencia del VIH es alta o donde a resistencia a la isoniazida es alta, o ambas cosas, con sospecha o confirmación de tuberculosis deben ser tratados con un régimen de cuatro fármacos (HRZE) durante 2 meses, seguido por un régimen de dos medicamentos (HR) durante 4 meses en las siguientes dosis:

- Isoniazida (H) - 10 mg / kg (rango de 10-15 mg / kg), dosis máxima 300 mg / día
- Rifampicina (R) - 15 mg / kg (intervalo 10-20 mg / kg); dosis máxima: 600 mg / día
- Pirazinamida (Z) - 35 mg / kg (30-40 mg / kg)
- Etambutol (E) - 20 mg / kg (15-25 mg / kg)

**R**

1. En todos los casos nuevos de TB, en los que no exista contraindicación para alguno de los fármacos, la pauta administrada es la que incluye HREZ durante 2 meses y HR durante cuatro meses más.
2. El esquema terapéutico recomendado es el mismo durante el embarazo, la lactancia, en los niños, en la hepatopatía e insuficiencia renal crónicas no severas y en las formas extrapulmonares, con la excepción de los casos de meningitis, en que se alargará la segunda fase hasta 12 meses, y de la TB raquídea con afectación neurológica y en la silicosis, hasta cumplir un total de 9 meses.
3. Se recomienda el suministro de tratamiento con fármacos combinados para no generar cepas resistentes.
4. Se recomienda la administración de corticoesteroides en la meningitis y en la pericarditis. También pueden administrarse en otras localizaciones con componente inflamatorio importante.
5. Se recomienda que en pacientes infectados por el VIH que deben recibir tratamiento

**D**

**(Opinión de expertos)**

*WHO, 2010.*

**D**

**(Opinión de expertos)**

*González – Martín, et.al, 2010.*

antirretroviral, se realice el tratamiento de la TB con el esquema estándar HREZ, siempre que se administren 2 análogos de nucleósido en combinación con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida. En caso de no poder utilizarse estas combinaciones, puede sustituirse R por rifabutina, que debidamente ajustada, puede coadministrarse con todos los inhibidores de la proteasa.



La introducción del tratamiento antirretroviral en un paciente que recibe tratamiento antituberculoso debe valorarse individualmente atendiendo al estado inmunológico y con el objetivo de evitar interacciones entre los tratamientos.

4

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.



Particularidades en niños con infección por VIH, ante la sospecha de tuberculosis, debe iniciarse tratamiento antituberculoso, y si es posible, se debe posponer el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR), para facilitar el cumplimiento del tratamiento y por la posibilidad de aparición de reacciones paradójicas en el contexto de un síndrome de reconstitución inmune. Si el niño ya recibía TAR, éste debería ser revisado y posiblemente modificado o suspendido transitoriamente para minimizar interacciones y efectos adversos.

D

(Opinión de expertos)

SSA, 2010.

SEIP, 2008.

Usar siempre cuatro antifímicos (etambutol o estreptomina) hasta conocer la sensibilidad de la cepa. La duración del tratamiento de la MTB y la TB miliar debe ser de 12 meses como mínimo, y para el resto de formas de TBE, de 9 meses.



En los niños es razonable introducir el tratamiento antirretroviral entre las dos y ocho semanas del inicio del tratamiento antituberculoso, valorando individualmente el estado inmunológico del paciente y la conveniencia del tratamiento conjunto. En caso de gravedad pueden iniciarse ambas terapias simultáneamente.

D

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.

Martín Lasso B., 2011.

**R**

El tratamiento antituberculoso puede inducir aumentos de transaminasas. Se define hepatitis por fármacos cuando ocurre un aumento de transaminasas de 3 veces los límites normales en presencia de síntomas o aumentan 5 veces los límites normales en ausencia de síntomas. Si se confirma hepatitis el tratamiento se modifica en el sentido de incorporar medicamentos no hepatotóxicos como son estreptomycin, amikacina, etambutol, fluorquinolonas deben utilizarse en estas circunstancias. Si las transaminasas disminuyen por debajo de 2 veces el límite inferior de la normalidad, el tratamiento con los fármacos potencialmente implicados: rifampicina, Isoniazida o pirazinamida puede ser restaurado con controles de bioquímica semanales.

**D**

**(Opinión de expertos)**

*Uberos Fernández J, 2008.*

**R**

Se debe realizar un seguimiento mensual a la aparición de hepatotoxicidad, en los pacientes en tratamiento antituberculoso, especialmente con enfermedad hepática conocida.

**D**

**(Opinión de expertos)**

*AIAQS, 2009.*

**R**

Según el nivel de resistencia de la cepa a los fármacos, la OMS establece que los pacientes pueden clasificarse en:

- Monorresistencia confirmada: TB en pacientes cuyos aislamientos de MBT se confirman resistentes in vitro a uno de los fármacos antituberculosos de primera línea: Isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) o estreptomycin (S).
- Polirresistencia confirmada: TB en pacientes cuyos aislamientos de MBT se confirman resistentes in vitro a más de un fármaco antituberculoso de primera línea, diferente de la asociación de H y R. Tuberculosis multirresistente (TB-MDR) confirmada: TB en pacientes cuyos aislamientos de MBT se confirman resistentes in vitro al menos a H y R.
- Paciente con TB-XDR (extremely drug resistant 'extremadamente resistente'): pacientes con TB-MDR que presentan, además de resistencia a H y R, resistencia a cualquier fluorquinolona y al menos a

**D**

**(Opinión de expertos)**

*SSA, 2010.*

*Mellado Peña M.J., et. al., 2009.*

uno de los 3 fármacos inyectables de segunda línea: amikacina, kanamicina o capreomicina.



Informarle al laboratorio que se sospecha TB fármacorresistente. La TB fármacorresistente debe ser confirmada por un laboratorio de referencia con experiencia. Se deberá presentar el caso al Comité Estatal de farmacorresistencia.

D

(Opinión de expertos)

SSA, 2010.

Southeastern  
Tuberculosis  
2009.

National  
Center,



Dar al paciente con TB resistente, un esquema antituberculosos con un número suficiente de fármacos antituberculosos activos. La American Thoracic Society ha sugerido entre 4 y 6 fármacos, la OMS sugiere un mínimo de cuatro, en tanto que otros autores sugieren tres fármacos; como se puede observar, este punto es sumamente controversial; una medida conveniente sería tratar de ofrecerle todas las posibilidades de éxito.

4

(Opinión de expertos)

*Pérez Guzmán Carlos, et. al., 2008.*

Aunque no existen ensayos clínicos controlados que permitan contestar la interrogante acerca de cuál es el esquema farmacológico ideal en pacientes con TB-FR, se han publicado diversas experiencias en diferentes países.

La mayor parte de ellas expresan las experiencias propias, y cada una tiene una conducta terapéutica favorecida por las diferencias de infraestructura y de acceso a los diferentes fármacos con actividad antituberculosa.



Dar al paciente con TB resistente, un esquema antituberculoso con un número suficiente de fármacos antituberculosos activos.

D

(Opinión de expertos)

*Pérez Guzmán Carlos, et. al., 2008.*

**R**

1. No existen estudios controlados para el tratamiento de la TB-MDR en niños, por lo que deben seguirse las mismas recomendaciones que en los adultos y un experto debe controlar siempre el tratamiento de estos pacientes.
2. Un único fármaco no debe añadirse nunca a un tratamiento fallido.
3. La selección de los fármacos se hará según el estudio de resistencias de la cepa del paciente o del caso índice.
4. En el régimen inicial deben incluirse todos los fármacos sensibles de primera línea, una quinolona y un aminoglucósido I.M.
5. Sólo en el caso de resistencia asociada a E o Z se asociaran fármacos de segunda línea hasta completar un régimen de 4 a 6 fármacos sensibles.
6. En el niño con tratamiento antituberculoso previo, deben seleccionarse al menos 3 fármacos nuevos con sensibilidad demostrada in vitro (incluyendo una quinolona y un aminoglucósido I.M.), y mantenerse los fármacos sensibles de primera línea que el paciente haya utilizado hasta entonces.
7. No deben mantenerse fármacos con resistencia comprobada in vitro. Como única excepción pueden emplearse dosis altas de H (15-20mg/kg) asociada a otros fármacos, siempre que no se disponga de otras opciones terapéuticas.
8. En la fase de mantenimiento se utilizarán al menos 3 fármacos activos durante 18 a 24 meses, y se optará siempre por aquellos de primera línea y con más experiencia en pediatría.
9. La resistencia a rifampicina se asocia en muchos casos a resistencia a rifabutina y rifapentina.
10. La amikacina no presenta resistencia cruzada con estreptomycinina, pero sí puede tenerla con

**D**

**(Opinión de expertos)**

SSA, 2010.

*Mellado Peña M.J., et. al., 2009.*

capreomicina y kanamicina.

11. El tratamiento intermitente (2 o 3 veces/semana) no debe utilizarse en estos pacientes, excepto en el caso de los aminoglucósidos i.m. tras al menos 2 meses de administración diaria.
12. El tratamiento siempre debe supervisarse directamente para asegurar el cumplimiento.

E: etambutol; I.M.: intramuscular; H: Isoniazida; TB-MDR: tuberculosis multirresistente; Z: pirazinamida.

## R

### TRATAMIENTO TRAS EL ABANDONO

Si la interrupción ha ocurrido en la fase inicial del tratamiento y ha durado más de 2 semanas, se debe comenzar de nuevo el tratamiento; si la interrupción es menor de 2 semanas, el régimen puede continuar, manteniendo el número de dosis totales programadas.

Si la interrupción ha ocurrido en la fase de continuación, y el paciente ha recibido al menos el 80% de las dosis programadas, se puede continuar el tratamiento hasta completar el total de las dosis previstas, si el paciente no ha recibido el 80% de las dosis programadas o la interrupción es mayor de 3 meses, el tratamiento debe reintroducirse desde el principio, con 4 fármacos, hasta recibir los resultados de la sensibilidad.

En todos los casos se deben repetir cultivos y antibiograma. Si los cultivos son positivos, el régimen de tratamiento debe comenzar desde el principio con 4 fármacos, hasta conocer la sensibilidad. En todos los casos de abandono, el tratamiento se debe reintroducir como TDO.

### USO DE PIRIDOXINA

La piridoxina disminuye el riesgo de neuropatía periférica ocasionada por la Isoniazida (H). El tratamiento con H debe coadministrarse con piridoxina lo que también es recomendable con cicloserina y con etionamida.

## D

(Opinión de expertos)

SAEI, 2007.

## 4

(Opinión de expertos)

González – Martín, et.al, 2010.

Mellado Peña M.J., et. al.,

## E

2009.

La administración de piridoxina debe realizarse en el uso de la Isoniazida ya que puede producir neuropatía periférica por déficit de esta sustancia en ciertas situaciones. Es recomendable la administración profiláctica de suplementos de piridoxina (10–50mg/día) en pacientes alcohólicos, desnutridos, embarazadas, diabéticos, insuficiencia renal y en pacientes con coinfección por el VIH.



Indicación de piridoxina:

- Niños alimentados con pecho, sobre todo si su madre está en tratamiento tomando H o cicloserina y con etionamida en niños.
- Niños y adolescentes en la fase de crecimiento rápido.
- Adolescentes embarazadas
- Desnutridos que presenten dietas con deiciencia de proteínas
- Pacientes neurológicos (parestias o polineuropatías periféricas)

La dosis de piridoxina es de 25 mg/día.

La Isoniazida puede producir neuropatía periférica por déficit de esta sustancia en ciertas situaciones. Es recomendada la administración profiláctica de suplementos de piridoxina (10–50mg/día) en pacientes alcohólicos, desnutridos, embarazadas, diabéticos, insuficiencia renal y en pacientes con coinfección por el VIH.

D

(Opinión de expertos)

SSA, 2011.

González – Martín, et.al, 2010.

#### 4.3.3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



La derivación ventrículo peritoneal temprana deberá ser considerada en los pacientes con hidrocefalia comunicante y no comunicante con falla en su manejo médico. Actualmente no se recomienda esperar.

4

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.

**E**

La cirugía se reserva para aquellos pacientes con hidrocefalia que provoca estupor o coma o en aquellos en los que exista un empeoramiento neurológico progresivo.

4

(Opinión de expertos)

Fanlo P. y Tiberio G., 2007.

**R**

En los niños con meningitis tuberculosa e hidrocefalia se debe considerar la colocación de una derivación ventricular.

D

(Opinión de expertos)

AIAQS, 2009.

**R**

La hidrocefalia, los abscesos cerebrales tuberculosos y la tuberculosis vertebral con paraparesia son todas indicaciones para la derivación neuroquirúrgica. La derivación ventrículo peritoneal temprana deberá ser considerada en aquellos con hidrocefalia no comunicante y en aquellos con hidrocefalia comunicante con falla en su manejo médico.

BII

(Recomendado, pero existen otras alternativas que pueden ser aceptables, Evidencia de estudios no aleatorios)

British Infection Society Guidelines, 2009.

La hidrocefalia comunicante puede ser manejada inicialmente con furosemida (40mg /24hr en adultos y 1mg / kg. en niños) y acetazolamida (10 a 20mg /Kg en adultos, 30-50mg/kg en niños) o punciones lumbares repetidas. La descompresión quirúrgica urgente debe ser considerada en todos aquellos con lesiones extradurales ocasionando paraparesia.

## 4.2 SECUELAS Y PRONÓSTICO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>R</b></p>	<p>Es una de las infecciones meníngeas con mayor morbimortalidad. Existen escalas clínicas que, en los primeros días, predicen con gran fiabilidad el pronóstico final. Los factores de mal pronóstico son: edad menor de 3 años, inmunodepresión, ausencia de inmunización con BCG, mayor gravedad clínica, escasa o nula reactividad de la prueba de la tuberculina, alteraciones mayores del líquido cefalorraquídeo (LCR) (sobre todo la hiperproteínorraquia), infección por micobacterias multirresistentes y, sobre todo, el retraso diagnóstico-terapéutico.</p>	<p>D (Opinión de expertos) SSA, 2011. Henao López Adriana Isabel, Vivas Trochez Rosalba, Cornejo Ochoa William, 2011. SEIP, 2008.</p>

Muchos expertos recomiendan iniciar el tratamiento si existe una sospecha clínica fundada o en cualquier niño con meningitis y dilatación ventricular o alteración de algún par craneal sin causa aparente, aunque las pruebas iniciales (prueba de tuberculina, baciloscopia, amplificación de ácidos nucleicos, radiografía de tórax) sean negativas o estén pendientes de confirmación.

En ocasiones es necesario recurrir a la resonancia magnética para la detección de tuberculomas intracraneales. El tratamiento inicial de la MTB se basa en la asociación de cuatro fármacos antituberculosos, corticoides y, con frecuencia, intervención neuroquirúrgica. El empleo transitorio de fenitoína como profilaxis anticonvulsiva puede estar justificado dado el potencial epileptógeno de esta meningitis, aunque hay que tener en cuenta las posibles interacciones con Isoniazida y rifampicina.



Dentro de los factores pronósticos asociados con mortalidad y secuelas neurológicas en TBM está la edad de presentación, los pacientes menores de 3 años son la población con mayor riesgo de morir.

El estadio avanzado de la enfermedad es otra de las principales variables asociadas con secuelas neurológicas y muerte. Los pacientes tratados en estadios tempranos tienen 5 veces mayor probabilidad de recuperación completa. Los pacientes en coma profundo, con glasgow menor de 6, tienen dos veces más probabilidad de morir.

Se ha demostrado que el inicio temprano de la rehabilitación ha mostrado disminución de las secuelas motoras en 30%.

La hidrocefalia es una complicación común en los pacientes con TBM, ocurre en el 57 a 99 % de los pacientes. El manejo de esta complicación es la

D

(Opinión de expertos)

SSA, 2011.

Henao López Adriana  
Isabel, Vivas Trochez  
Rosalba, Cornejo Ochoa  
William, 2011.

derivación ventriculoperitoneal. Los pacientes con TBM que sufren infartos cerebrales tienen mayor riesgo de presentar secuelas neurológicas independientemente de su localización y su extensión. Springer y colaboradores reportaron mayores secuelas motoras y neurocognitivas en los infartos unilaterales múltiples y bilaterales.

Otros factores pronósticos son: la hipertensión, la cefalea, la hemiparesia, el déficit de pares y las convulsiones. El papiledema es un signo de hipertensión intracraneana y solo ha sido descrito como un factor de riesgo para muerte.

#### 4.2 REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>En caso de que el hospital no cuente con equipo para diagnóstico y personal capacitado para el abordaje de meningitis tuberculosa, Mal de Pott y otras formas extrapulmonares graves, se debe estabilizar al paciente y enviarlo de inmediato al siguiente nivel de atención.</p> <p>La hospitalización de pacientes con tuberculosis se indica para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio de casos con problema de diagnóstico o tratamiento de tuberculosis.</li> <li>• Atención de casos graves de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.</li> </ul> <p>Tuberculosis en cualquiera de sus formas en pacientes inmunodeprimidos.</p>	<p>D (Opinión de expertos) SSA, 2011.</p>
	<p>Una vez que se controle la causa que motivó el internamiento, el paciente será egresado para continuar su manejo en forma ambulatoria. Solicitar al epidemiólogo del hospital el estudio epidemiológico de caso y registrarlo en el expediente clínico.</p>	<p>D (Opinión de expertos) SSA, 2011.</p>

Antes de egresar al paciente, elaborar contrarreferencia y garantizar el enlace con su centro médico local o centro de salud y asegurar la dotación del medicamento y su vigilancia. En caso de no hospitalizarle, se cita a consulta con el especialista cada dos meses.

Garantice interconsultas con subespecialistas en aquellos casos que evidencien secuelas pulmonares, neurológicas, intestinales u otras, para asegurar la reintegración a la vida normal del paciente, incluida la rehabilitación física de los pacientes con tuberculosis meníngea, osteoarticular o cardiopulmonar, tan pronto sea posible.

## 5. ANEXOS

### 5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática Tuberculosis Meníngea. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

#### Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en inglés y español.
- Documentos publicados los últimos 5 años.
- Documentos enfocados Tuberculosis Meníngea en niños del nacimiento a los 5 años de edad.

#### Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.
- Tuberculosis Meníngea en adultos.

#### Estrategia de búsqueda

##### Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Tuberculosis Meníngea en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término Tuberculosis Meningeal. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio CERO resultados.

Se extiende la búsqueda sin poner límites de años ni edad ya que en la anterior búsqueda no se encontró ningún documento por lo que se obtuvieron dos documentos de los cuáles se utilizó uno.

Búsqueda	Resultado
( <b>"Tuberculosis, Meningeal"[Mesh] OR ("Tuberculosis, Meningeal/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/classification"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/complications"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/congenital"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/diagnosis"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/drug therapy"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/epidemiology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/etiology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/history"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/immunology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/microbiology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/mortality"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/pathology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/physiology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/physiopathology"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/radiography"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/rehabilitation"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/therapy"[Mesh] OR "Tuberculosis, Meningeal/transmission"[Mesh])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]))</b> )	2

**Algoritmo de búsqueda:**

1. ("Tuberculosis, Meningeal"[Mesh]
2. "Cerebrospinal fluid"[Subheadings]
3. "Classification"[Subheadings]
4. "Complications"[Subheadings]
5. "Congenital"[Subheadings]
6. "Diagnosis"[Subheadings]
7. "Drug therapy"[Subheadings]
8. "Epidemiology"[Subheadings]
9. "Etiology"[Subheadings]
10. "History"[Subheadings]
11. "Immunology"[Subheadings]
12. "Microbiology"[Subheadings]
13. "Mortality"[Subheadings]
14. "Pathology"[Subheadings]
15. "Physiology"[Subheadings]
16. "Pphysiopathology"[Subheadings]
17. "Radiography"[Subheadings]
18. "Radionuclide imaging"[Subheadings]
19. "Rehabilitation"[Subheadings]
20. "Therapy"[Subheadings]
21. "Transmission"[Subheadings]

22. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
23. #1 AND #22
24. "humans"[MeSH Terms]
25. #23 AND #24
26. Practice Guideline[ptyp]
27. Guideline[ptyp])
28. #26 OR #27
29. #25 AND #28
30. English[lang]
31. Spanish[lang]
32. #30 OR #31
33. #29 AND #32
34. #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21) AND #24 AND (#26 OR #27) AND (#30 OR #31)

### Segunda Etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad y recuperables, se procedió a buscar en guías de prácticas clínica en sitios web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 83 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en estos

Sitios Web	Obtenidos	Utilizados
TripDatabase	8	4
Duodecim. EBM Guidelines	1	1
E-guidelines	1	1
NeLH	1	1
NGC	3	3
NICE	10	4

### Tercera Etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en los diferentes sitios de Internet al haberse encontrado pocos documentos de utilidad se realizó una búsqueda en la Biblioteca Virtual en Salud de los cuales se obtuvieron 156 artículos que fueron opiniones de expertos de diferentes países, de los cuáles sólo fueron 58 documentos para la elaboración de la guía.

## 5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

### NIVELES DE EVIDENCIA DE ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE)

Tipo de Estudio	Puntuación
Metaanálisis de gran calidad Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o Ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos	1++
Metaanálisis de gran calidad Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o Ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos	1+
Metaanálisis de gran calidad Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o Ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos <sup>A</sup>	1-
Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o Estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.	2++
Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal	2+
Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo <sup>A</sup>	2-
Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos	3
Opinión de expertos	4
<b>Nota:</b> <sup>A</sup> Los estudios con un nivel de evidencia '-' no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación	

### CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Tipo de Estudio	Puntuación
Al menos un meta-análisis, o un ensayo clínico aleatorio categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana, o Una revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados Evidencia a partir de la apreciación de NICE	A
Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+	B
Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++	C
Evidencia nivel 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+ o Consenso formal	D
Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía	D (BPP)
Recomendación a partir del manual para procedimientos de intervención de NICE	IP

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN PARA LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA  
GUÍAS DE INFECTOLOGÍA DE LA SOCIEDAD BRITÁNICA

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN		CALIDAD DE LA EVIDENCIA	
A	Muy Recomendado.	I	Evidencia de ensayos controlados aleatorios.
B	Recomendado, pero existen otras alternativas que pueden ser aceptables.	II	Evidencia de estudios no aleatorios.
C	Medianamente recomendado, buscar alternativas.	III	Opinión de expertos.
D	No se recomienda.		

### 5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

**TABLA 1.** Vacunas BCG disponibles en México

Cepa Vacuna atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> cepa BCG	Presentación	Composición de la dosis (0.1 ml)
Cepa Danesa RT-1331 (Statens Serum Institute)	Ampolleta con liofilizado para 10 dosis, que se reconstituye con 1 ml de solución salina isotónica inyectable	De 200,000 a 300,000 UFC. La ampolleta con liofilizado contiene: cultivo desecado de bacilos vivos de Calmette-Guérin.
Cepa Glaxo 1077 (GlaxoSmithKline)	Ampolleta con liofilizado para 10 o 20 dosis, que se reconstituye con 1 o 2 ml de solución salina isotónica inyectable	Ampolleta con liofilizado: gérmenes reviscentes (bacilos vivos atenuados, cultivo Merieux) derivado de la cepa 1077, entre 800,000 y 3,200,000 UFC. Excipientes de liofilización: dextran, glucosa, tritan WR 1339, albúmina humana. Composición para 0.1 ml de vacuna reconstituida.
Cepa Tokio 172 (Japan Institute) <b>(Vacuna utilizada por el sector salud)</b>	Ampolleta con liofilizado para 10 dosis, que se reconstituye con 1 ml de solución salina isotónica inyectable	De 200,000 a 3,000,000 UFC
Cepa Francesa 1173-P2		De 200,000 a 500,000 UFC
Cepa Montreal		De 200,000 y 3,200,000 UFC
Cepa Moscu <b>(Cepa utilizada en 2004 – 2005)</b>		De 200,000 y 1,000,000 UFC

Fuente: Manual de Procedimientos Técnicos de Vacunación, SSA, 2002-2003; Cuadro Básico de Medicamentos, Consejo de Salubridad General, 2006; Vacunas Autorizadas en México, COFEPRIS, SSA, Septiembre 2007.

**Tabla 2.** Eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV) con BCG

EVENTO	INTERVALO-PRESENTACIÓN
Mácula	48 horas
Induración	Un mes
Costra	6 a 12 semanas
Abscesos	48 horas
Linfadenitis supurativa	2 a 6 meses
BCGosis	1 a 12 meses

Fuente: Manual de Procedimientos Técnicos de Vacunación, SSA, 2002-2003.

**Tabla 3. Clasificación de la Tuberculosis Meníngea**

ESTADÍO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
I	Manifestaciones inespecíficas como: Irritabilidad, anorexia, vómito, astenia y fiebre de más de una semana de duración.
II	Datos encefálicos como somnolencia alternando con irritabilidad, cefalea, vómitos, signos meníngeos como: rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky y reflejos osteotendinosos aumentados, puede haber afección de pares craneales (principalmente los oculomotores III, IV, VI y VII facial), crisis convulsivas focales o generalizadas y fiebre elevada.
III	Alteraciones graves del estado de alerta pudiendo llegar el paciente en coma, espasticidad generalizada, datos de hipertensión endocraneana grave como pulso y respiraciones irregulares, hipertensión arterial, ocasionalmente se observa papiledema.

**Tabla 4. Definiciones de PPD positivo en niños.**

INDURACIÓN	CONSIDERACIONES
Induración > 5mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con contacto de un caso de Tuberculosis Bacilífero.</li> <li>• Síntomas evidentes de Tuberculosis.</li> <li>• Radiografía pulmonar sugestiva de tuberculosis.</li> <li>• Niño o adolescente con antecedente de terapia inmunosupresora (VIH, diabetes, desnutrición y otras)</li> </ul>
Induración > 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menores de 5 años</li> <li>• Pacientes con malnutrición, cáncer, diabetes, linfoma, enfermedad de Hodgkin o insuficiencia renal crónica.</li> <li>• Niños con riesgo alto:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nacidos en países con elevada incidencia de tuberculosis.</li> <li>2. Que han viajado a países con elevada incidencia de tuberculosis.</li> <li>3. Nacidos de padres con procedencia de países con elevada incidencia de tuberculosis.</li> <li>4. Expuestos a adultos con riesgo importante de tuberculosis.</li> <li>5. Niños y adolescentes con exposición frecuente a adultos a adultos: infectados por el VIH, drogadictos, vagabundos, cuidadores de instituciones, institucionalizados, presidiarios e inmigrantes y trabajadores en granjas, ceroconvertidores de la prueba de la tuberculina en los últimos 2 años.</li> </ol> </li> </ul>
Induración $\geq$ 15 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños mayores de 4 años sin ningún contacto ni factor de riesgo.</li> </ul>

**Tabla 5. Características del Líquido Cefalorraquídeo.**

CARÁCTERÍSTICAS:	LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	
	NORMAL	TUBERCULOSIS MENÍNGEA
ASPECTO	CRISTALINO - TRANSPARENTE	TURBIO
CÉLULAS	0 A 5LINFOCITOS	10 A 300 LINFOCITOS CON PREDOMINIO DE MONONUCLEARES
GLUCOSA	50 A 85 MG/DL	MENOR DE 40 MG/DL
PROTEÍNAS	15 A 45 MG/DL	100 A 800 MG/DL

**TABLA 6. Estrategias en un Recién Nacido hijo de Madre con Tuberculosis**

Conducta a seguir en el RN	Madre con tuberculosis activa sin tratamiento	Madre en tratamiento antituberculosis	Madre que completó el tratamiento antituberculosis previo al embarazo
Prevención	Isoniazida 10 mg/Kg/día durante 6 meses**** Al término aplicar BCG	Aplicar BCG. Isoniazida 10 mg/Kg/día durante 6 meses	Aplicar BCG. No amerita quimioprofilaxis
Separación del RN de la madre	Llevar a cabo hasta que la madre tenga un mes de tratamiento o la baciloscopia resulte negativa. Si es posible evitar el amamantamiento*	No separar al RN de la madre si ha completado la fase intensiva.	No amerita
Abordaje	Se inicia el tratamiento si hay datos de enfermedad. Administrar piridoxina mientras recibe isoniazida	Se inicia el tratamiento si hay datos de enfermedad. Administrar piridoxina mientras recibe isoniazida	No amerita intervención
Estudio de contactos	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Prueba de PPD a las 12 semanas y a los 6 meses de edad	Si se hace reactor, continuar con isoniazida durante 3 meses adicionales	Si se hace reactor, continuar con isoniazida durante 3 meses adicionales	No amerita
Seguimiento después de las 6 semanas, continuado trimestralmente	Evaluación clínica, de gabinete** y baciloscopia***	Evaluación clínica, de gabinete** y baciloscopia***	Control de niño sano

\*Puede extraerse artificialmente la leche materna para alimentar al recién nacido.

\*\* Radiografía de tórax, ultrasonido hepático.

\*\*\* Baciloscopia en las secreciones respiratorias, jugo gástrico y LCR.

\*\*\*\* Vigilar al RN cada 15 días para identificar datos de enfermedad.

**Tabla 7. Clasificación de los fármacos antituberculosis OMS.**

Fármacos	Fármaco (abreviatura)
<b>Grupo 1. Antituberculosos ORALES de primera línea</b>	Isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E)
<b>Grupo 2. Antituberculosos INYECTABLES</b>	Estreptomina (S), kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm)
<b>Grupo 3. Fluoroquinolonas</b>	Moxifloxacino (Mfx), gatifloxacino (Gfx), levofloxacino (Lfx)
<b>Grupo 4. Antituberculosos orales bacteriostáticos de segunda línea</b>	Protionamida (Pto), etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido p-aminosalicílico (PAS)
<b>Grupo 5. Otros fármacos (potencialmente útiles de eficacia no demostrada)</b>	Clofamicina (Cfz), linezolid (Lzd), claritromicina (Clr), tiazetazona (Th), amoxicilina-clavulánico (Amx/Clv)

**Tabla 8. Penetración de los fármacos antituberculosos en el Sistema Nervioso Central.**

FÁRMACOS	PASO POR BARRERA HEMATO-ENCEFALICA ( % )
Isoniacida (H)	100
Pirazinamida (Z)	100
Etionamida (Eto)	100
Rifampicina (R),	7-56
Moxifloxacino (Mfx)	50- 60
Levofloxacino (Lfx)	30-50
Etambutol (E)	25-50
Ciprofloxacina (Cfx)	6-37( 26 )
Estreptomina (S), kanamicina (Km), amikacina (Am),	0-30 ( 20 )

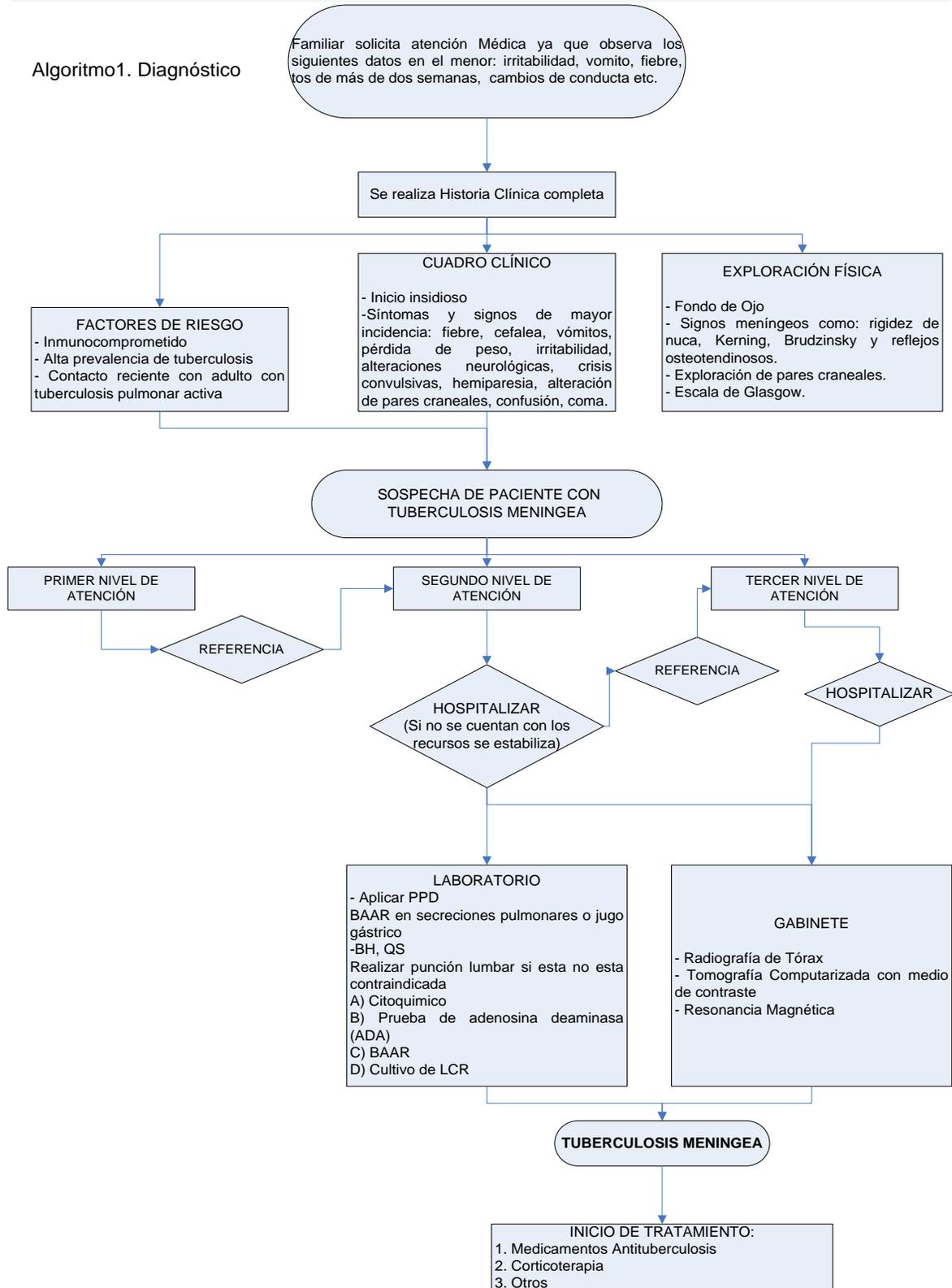
**Tabla 9. Dosis recomendada de los fármacos antituberculosos en tuberculosis extrapulmonar.**

FARMACO	REACCIONES ADVERSAS	CONDUCTA A SEGUIR
PIRAZINAMIDA	Anemia hemolítica.	Suspender el fármaco.
	Insuficiencia renal aguda.	Suspender el fármaco.
	Artralgias	Suspensión si la artralgia es severa
	Gota	Suspensión definitiva del fármaco
	Náusea y anorexia	Tratamiento sintomático
	Hepatitis sintomática	Suspender el fármaco
	Hiperuricemia asintomática frecuente	No suspender el fármaco y vigilar los niveles de ácido úrico
	Hipersensibilidad leve	Tratamiento sintomático y vigilancia
Estreptomina (evitar en casos de insuficiencia renal)	Hipersensibilidad grave con reacciones cutáneas y generalizadas	Suspender el fármaco
	Trastornos vestibulares, sordera	Suspender el fármaco
	Vértigo	Suspensión definitiva del fármaco.
Etambutol	Anemia aplásica rara vez	Suspensión definitiva del fármaco.
	Neuritis óptica	Suspender el fármaco y valorar por el oftalmólogo
	Náusea	Tratamiento sintomático
	Neuropatía periférica (rara).	Valorar si se suspende el fármaco, evitar su uso en pacientes renales y suspender en casos graves
	Hipersensibilidad leve.	Tratamiento sintomático y vigilancia.
Kanamicina y Amikacina	Hipersensibilidad grave con reacciones cutáneas y generalizadas	Suspender el fármaco
	Ototoxicidad, sordera, vértigo o ambos	Suspender medicamento
Capreomicina	Nefrotoxicidad reversible.	Vigilar función renal durante la administración. En enfermos con alteración de la función renal ajustar dosis e intervalos de administración de acuerdo a depuración de creatinina.
	Tinnitus; vértigo con un riesgo menor de sordera; lesión renal; hipocalcemia,	No se administre en pacientes con trastornos de la audición y de la función renal. Monitoreo de nivel de

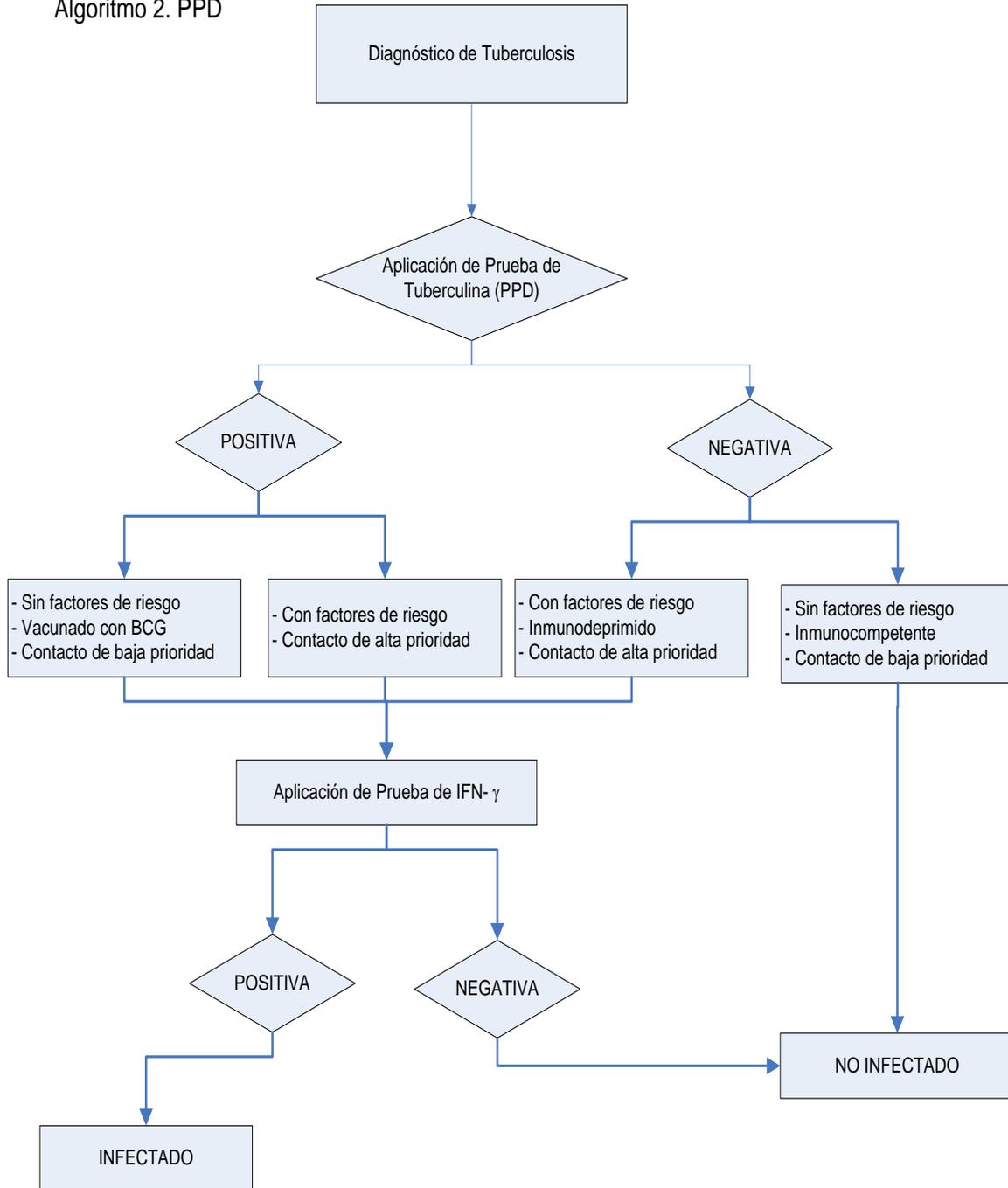
	hipocalcemia, hipomagnesemia rara vez reacción cutánea y hepatitis. A nivel local dolor y tumefacción.	urea y electrolitos séricos. No administrarse durante el embarazo.
<b>Etionamida</b> (o protionamida)	Trastornos gástricos, anorexia náusea, sabor metálico, eructos sulfurosos, vómitos y sialorrea. En ocasiones reacciones psicóticas con alucinaciones y depresión. En raros casos hipoglucemia, hepatitis, rara vez grave. Poco frecuente la ginecomastia, trastornos menstruales, acné, impotencia, cefalea, neuropatía periférica	Vigilar cuidadosamente a los enfermos de diabetes, hepatopatías. En inestabilidad mental, proporcionar atención por grupo multidisciplinario, incluyendo salud mental. No se administre durante el embarazo.
<b>Ofloxacino</b>	Son poco frecuentes: trastornos gastrointestinales (anorexia, náusea, vómitos) o síntomas SNC (mareo, cefalea, convulsiones). Fotosensibilidad.	Valorar suspender de acuerdo a la severidad de la reacción.
<b>Cicloserina</b>	Mareos, lenguaje confuso, cefalea, temblor, depresión, insomnio, trastornos de comportamiento y riesgo de suicidio. Rara vez hipersensibilidad generalizada o hepatitis	En inestabilidad mental, proporcionar atención por grupo multidisciplinario, incluyendo salud mental. No administrarse en pacientes con epilepsia.
<b>PAS</b>	Trastorno gastrointestinal e hipersensibilidad cutánea generalizada, disfunción hepática, hipocalcemia, anorexia, náusea, menos frecuente diarrea.	Administración de medicamentos después de los alimentos. Valorar disminuir dosis temporal y aumentar al disminuir los síntomas.
	La administración prolongada de dosis altas puede provocar hipotiroidismo y bocio.	Valorar nivel sérico de hormonas tiroideas. Remite al suspender el fármaco.

## 5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

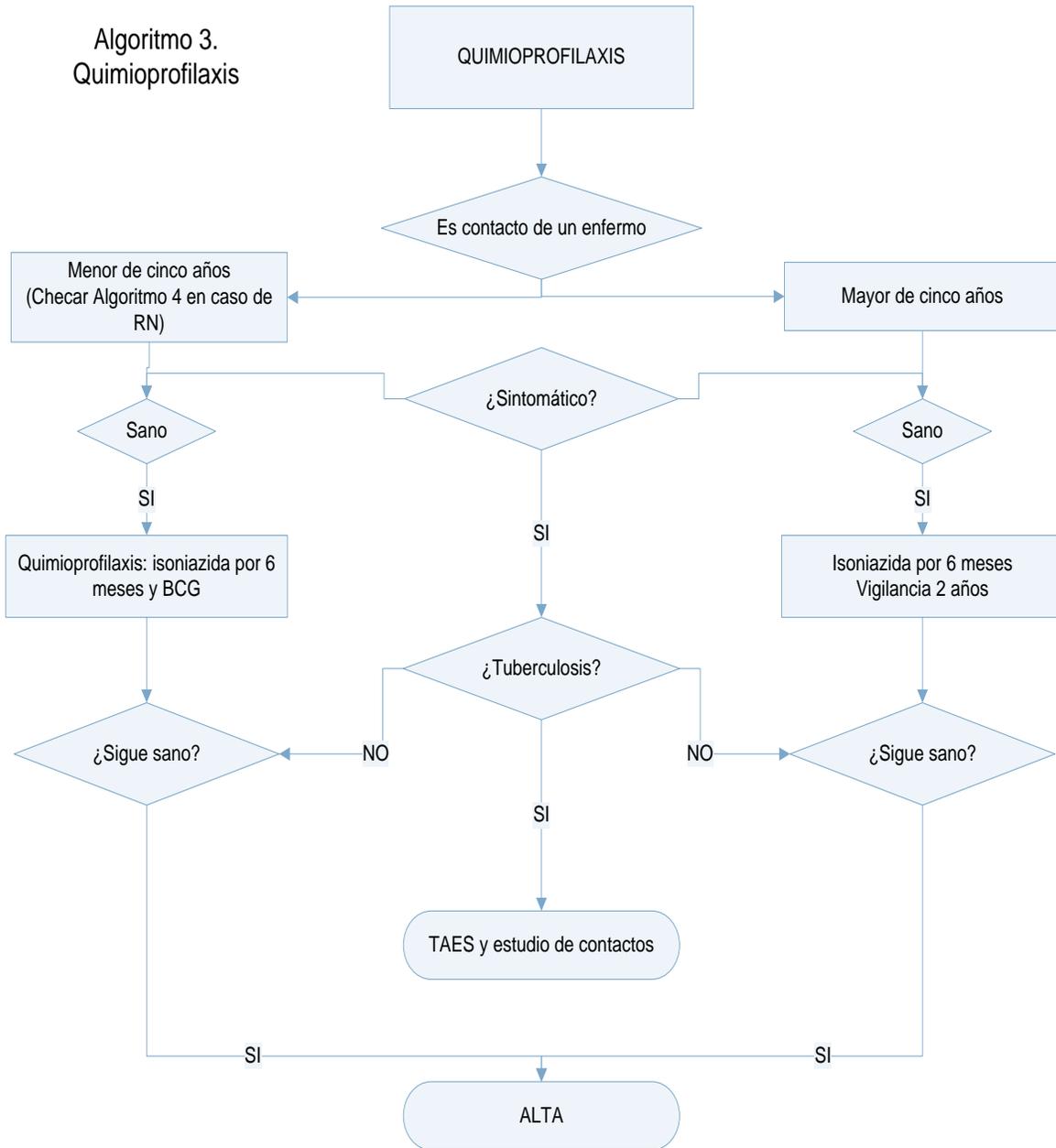
Algoritmo1. Diagnóstico



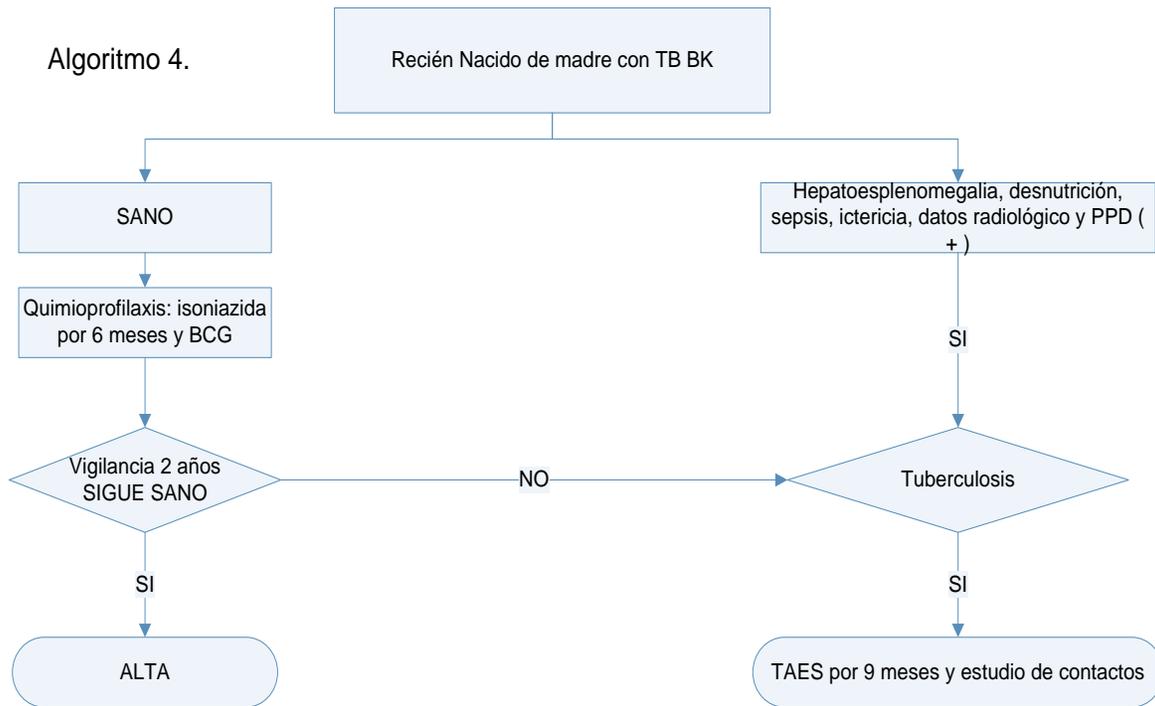
Algoritmo 2. PPD



Algoritmo 3.  
Quimioprofilaxis



FUENTE: SECRETARIA DE SALUD, 2011.



FUENTE: SECRETARIA DE SALUD, 2011.

## 5.6 TABLA DE MEDICAMENTOS

Medicamentos mencionados indicados en el tratamiento de <nombre del padecimiento> del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud.

Clave	Principio activo	Dosis diaria	Dosis 3 veces por semana	Presentación	PENETRACIÓN AL SNC	Control	Efectos adversos	Interacciones
010.000.2403.00	ESTREPTOMICINA: bactericida extracelular.	15-30 mg/kg hasta 1 g.	25-30 mg/kg hasta 1 g	SOLUCION INYECTABLE El frasco ampula con polvo contiene: Sulfato de estreptomicina equivalente a 1 g de estreptomicina. Envase con un frasco ampula y diluyente con 2 ml	Pobre	Función vestibular Audiometría Creatinina	Bloqueo neuromuscular Lesión VIII par Hipersensibilidad Nefrotoxicidad Ototoxicidad Hipocalcemia hipomagnesemia	
010.000.2405.00	ETAMBUTOL: bactericida extracelular e intracelular.	15-30* mg/kg hasta 1.2 g como dosis tope	40 mg/kg hasta 1.2 g como dosis tope	TABLETA Cada tabletas contiene: Clorhidrato de etambutol 400 mg Envase con 50 tabletas.	Buena	Agudeza Visual	Neuritis retrobulbar Artralgia Hiperuricemia Neuropatía periférica Hipersensibilidad Trombocitopenia Discriminación rojo-verde Disminución de la agudeza visual rash	Niveles disminuidos de Hidróxido de Aluminio
010.000.2404.00	ISONIAZIDA: bactericida extra e intracelular.	Oral. Niños: 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día cada 12 a 24 horas. Dosis máxima: 300 mg/día.	Oral: 20 mg/Kg hasta 600 mg	TABLETA Cada tableta contiene: Isoniazida: 100 mg Envase con 200 tabletas.	Buena	AST ALT	Neuritis óptica Neuropatía periférica Hepatitis Elevación de las enzimas hepáticas Hipersensibilidad Sx lupoide Fiebre Vértigo	Niveles aumentados por: - Etionamida - PAS - Propanolol Niveles disminuidos por: - Prednisolona - Hidróxido de Aluminio - Laxantes

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA DE LOS 0 A 5  
AÑOS EDAD EN EL PRIMER, SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

							Convulsiones Psicosis Ataxia cerebelosa Anemia Agranulocitosis Ginecomastia Artralgias Pelagra	Aumenta los niveles de: - Fenitoína - Carbamacepina - Primidona - Barbitúricos - Warfarina - Diacepam
010.000.2416.00	ISONIAZIDA Y ETAMBUTOL	Oral. Adultos y niños mayores de 12 años: Isoniazida: 5 a 10 mg/kg de peso corporal/día. Dosis máxima: 400 mg. Etambutol: 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día. Dosis máxima 1200 mg.		COMPRIMIDO O GRAGEA Cada comprimido o gragea contiene: Isoniazida 100 mg Clorhidrato de etambutol 300 mg Envase con 100 comprimidos o grageas.				Disminuye los niveles de Ketoconazol
010.000.2415.00	ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA	Oral. Adultos y niños con peso mayor de 50 kg: Una dosis = 4 comprimidos o cápsulas juntas. Fase sostén 45 dosis. Una dosis dos veces por semana		COMPRIMIDO O CÁPSULA Cada comprimido o cápsula contiene: Isoniazida 200 mg Rifampicina 150 mg Envase con 120 comprimidos o cápsulas.				
010.000.2417.00	ISONIAZIDA Y RIFAMPICINA	Oral. Adultos:		TABLETA RECUBIERTA				

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA DE LOS 0 A 5  
AÑOS EDAD EN EL PRIMER, SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

		2 tabletas en una sola toma al día, en administración intermitente (lunes, miércoles y viernes), hasta completar 45 dosis.		Cada tableta recubierta contiene: Isoniazida 400 mg Rifampicina 300 mg Envase con 90 tabletas recubiertas.				
010.000.2418.00	ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA, ETAMBUTOL	Oral. Adultos: 4 tabletas en una sola toma al día, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis		TABLETA Cada tableta contiene: Isoniazida 75 mg Rifampicina 150 mg Pirazinamida 400 mg Clorhidrato de etambutol 300 mg Envase con 240 tabletas.				

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA DE LOS 0 A 5  
AÑOS EDAD EN EL PRIMER, SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

<p>010.000.2409.00 010.000.2410.00</p>	<p>RIFAMPICINA: bactericida todas poblaciones. Esterilizante.</p>	<p>Niños: 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día en una sola toma, equivalente a una dosis Dosis máxima: 600 mg por día. De 3 meses a 1 año: 5 mg/kg de peso corporal/día. Fase intensiva. De lunes a sábado hasta completar 60 dosis. Fase de sostén : Intermitente dos veces por semana, lunes y jueves o martes y viernes, hasta completar 30 dosis</p>	<p>20 mg/kg hasta 600 a 900 mg</p>	<p>CÁPSULA, COMPRIMIDO O TABLETA RECUBIERTA. Cada cápsula, comprimido o tableta recubierta contiene: Rifampicina 300 mg Envase con 1000 cápsulas, comprimidos o tabletas recubiertas. SUSPENSIÓN ORAL Cada 5 ml contienen: Rifampicina 100 mg Envase con 120 ml y dosificador.</p>	<p>Buena</p>	<p>AST ALT</p>	<p>Hepatitis Reacción febril Anemia hemolítica Necrosis tubular Nefritis intersticial Síndrome gripal Problemas de sangrado Púrpura Hipersensibilidad Intolerancia oral Tinte anaranjado o rosa en los fluidos corporales</p>	<p>Niveles aumentados por Probenicid Niveles disminuidos por: - Pirazinamida - Ketoconazol - PAS - Clofazimina  Disminuye os niveles de: - Warfarina - Azoles - Sulfonilureas - Teofilinas - Glucocorticoides - Fenitoina - Digoxina - Quinidina - Propanolol - Verapamilo - Ciclosporina - Haloperidol - Sulfasalacina - Metadona - Dapsona - Claritromicina - Cloranfenicol - Diazepa, - Cimetidina - Tiroxina - Vitaminas D y K - Anticonceptivos orales - Inhibidores de la proteasa - Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos</p>
<p>010.000.2414.00</p>	<p>RIFAMPICINA- ISONIAZIDA- PIRAZINAMIDA</p>	<p>Oral. Adultos y niños mayores de 50 kg: Fase intensiva</p>		<p>TABLETA O GRAGEA Cada tableta o gragea contiene:</p>				

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA DE LOS 0 A 5  
AÑOS EDAD EN EL PRIMER, SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

		60 dosis. Una dosis = 4 tabletas al día. Niños de 40 a 50 kg: Fase intensiva 60 dosis. Una dosis = 3 tabletas al día. Con menos de 40 kg: Dosificación de cada medicamento por kg de peso corporal/día		Rifampicina 150 mg Isoniazida 75 mg Pirazinamida 400 mg Envase con 240 tabletas o grageas.				
010.000.2413.00	PIRAZINAMIDA: bactericida intracelular. Esterilizante.	Niños: 15 a 30 mg/kg de peso corporal/día, equivalente a una dosis. Dosis máxima: 2 g/día.	Hasta 50 mg/kg En >51 Kg hasta 2.5 g	TABLETA Cada tableta contiene: Pirazinamida 500 mg Envase con 50 tabletas.	Buena	Ácido úrico AST ALT	Hiperuricemia Hepatitis Incremento de las enzimas hepáticas Vómitos Artralgias Hipersensibilidad cutánea Gota Fotosensibilidad	Aumenta los niveles de Probencid

## 6. GLOSARIO

**Baciloscopia:** a la técnica de laboratorio que mediante la tinción de Ziehl Neelsen, preferentemente, permite observar en un frotis Bacilos Acido Alcohol Resistentes (BAAR), puede ser para detección, diagnóstico o control.

**Caso de tuberculosis:** a la persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y se clasifica en caso confirmado o caso no confirmado.

**Caso de tuberculosis confirmado:** a la persona con tuberculosis cuyo diagnóstico ha sido comprobado por baciloscopia, cultivo, o métodos moleculares.

**Caso de tuberculosis no confirmado:** a la persona con tuberculosis en quien la sintomatología, signos físicos, elementos auxiliares de diagnóstico, respuesta terapéutica sugieren la evidencia de tuberculosis y la baciloscopia, cultivo, o métodos moleculares fueron negativos.

**Caso nuevo:** al enfermo en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis por primera vez y nunca ha recibido tratamiento o lo ha recibido por menos de treinta días.

**Caso de tuberculosis descartado:** todo caso probable de tuberculosis en quien se compruebe otra etiología.

**Caso probable de tuberculosis meníngea:** a toda persona que presente cualquiera de los siguientes síndromes: infeccioso, meníngeo, cráneo hipertensivo y encefálico, de manera individual o combinada. En menores de 5 años: los que presenten rechazo al alimento, somnolencia e irritabilidad aunado a los síndromes arriba mencionados. Con o sin antecedente de contacto con algún caso de tuberculosis pulmonar, con sospecha por cualquier auxiliar de diagnóstico (por ejemplo citoquímico de LCR, imagenología, entre otros).

**Caso confirmado de tuberculosis meníngea:** Caso que cuenta con confirmación por laboratorio de la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, en líquido cefalorraquídeo a través de baciloscopia, cultivo, o métodos moleculares.

**Caso probable de TBMFR:** categoría II, IV y contactos con un caso conocido de MFR.

**Caso confirmado de TBMFR:** Es la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in vitro* como mínimo a la Isoniazida y a la rifampicina simultáneamente.

**Categoría I:** Casos nuevos (nunca antes tratados) de TB activa

**Categoría II:** abandono de, fracaso o recaída a la categoría I

**Categoría III:** Casos de TB no confirmado, extrapulmonar y TB de los niños

**Categoría IV:** Casos Crónicos (con dos o más tratamientos), probable TBMFR

**Contacto:** persona que convive o ha convivido con un enfermo de tuberculosis bacilífero de manera intra o extradomiciliaria por lo que tiene la posibilidad de contraer la infección.

**Conversión de PPD:** a la reactividad al PPD en una persona previamente PPD negativo.

**Cultivo:** a la técnica de laboratorio que permite el aislamiento de colonias de *M. tuberculosis* en medio sólido o líquido.

**Cultivo negativo:** a la ausencia de desarrollo de colonias de bacilos ácido-alcohol resistente, después de nueve semanas de observación, en medio líquido y en medio sólido.

**Cultivo positivo:** a la demostración de colonias con características del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

**Curación caso confirmado bacteriológicamente:** al caso de tuberculosis que termina su tratamiento, desaparecen los signos clínicos y tiene baciloscopia negativa en los dos últimos meses de tratamiento, o cultivo negativo al final del tratamiento.

**Curación de caso no confirmado bacteriológicamente.** Paciente que termina tratamiento, desaparecen los signos clínicos y mejoran los estudios de gabinete.

**Estudio de contactos:** a las acciones dirigidas para identificar personas infectadas o enfermos, que conviven o han convivido con un enfermo de tuberculosis.

**Examen bacteriológico:** a la búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes en baciloscopia o cultivo en muestras de expectoración u otros especímenes.

**Farmacorresistencia:** Se establece que un enfermo tiene tuberculosis farmacorresistente sólo mediante la confirmación de la resistencia en cultivo y pruebas de fármaco sensibilidad (PFS) *in Vitro* a uno o más medicamentos antituberculosis de primera o segunda línea.

**Fracaso de tratamiento:** a la persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término de tratamiento confirmada por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización durante el tratamiento, tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo.

**Grupos de riesgo:** aquellos que tienen mayor posibilidad de desarrollar tuberculosis; por ejemplo; personas que viven con inmunodeficiencia (diabetes o infectados por VIH/SIDA y otras), personas privadas de su libertad, comunidades indígenas, migrantes y trabajadores en contacto estrecho con animales enfermos de tuberculosis.

**Inmunocompetencia:** al estado normal del sistema inmunológico, que se traduce en resolver adecuadamente los encuentros con las infecciones.

**Inmunocompromiso:** A la condición anormal en la que el sistema inmunológico presenta una deficiencia cualitativa de su función.

**Multitratado:** al enfermo que ha iniciado y sostenido dos o más tratamientos antituberculosos, por lo menos durante un mes o más.

**Promoción de la salud:** el proceso que permite fortalecer los conocimientos, aptitudes y actitudes de la población para que ésta ejerza un mayor control sobre los determinantes de su salud y así mejorarla.

**Pruebas de Farmacosensibilidad:** a la técnica de laboratorio que permite detectar si el crecimiento del bacilo tuberculoso es inhibido por un fármaco.

**Quimioprofilaxis:** administración de isoniazida a contactos u otras personas con alto riesgo, que lo requieran con objeto de prevenir la infección primaria o el desarrollo de enfermedad tuberculosa.

**Reactor al PPD:** persona que a las 72 horas de aplicar la prueba presenta induración intradérmica de 10 mm o más, en el sitio de la aplicación. En menores de cinco años con o sin BCG, y en particular los recién nacidos así como enfermos con desnutrición y con inmunodeficiencia, se considera reactor a quien presente induración  $\geq 5$  mm.

**Término de tratamiento:** al caso de tuberculosis que ha completado el esquema de tratamiento, han desaparecido los signos clínicos y no se realizó baciloscopia o cultivo al finalizar el tratamiento.

**Traslado:** es el proceso para enviar al paciente para tratamiento y control a otra unidad de salud. (Sólo es una clasificación temporal del paciente).

**Tratamiento estrictamente supervisado:** al que administra el personal de salud o personal comunitario capacitado por personal de salud, quien debe confirmar la ingesta y deglución del fármaco para garantizar el cumplimiento del tratamiento.

**Tratamiento primario acortado:** al tratamiento que se instituye a todos los casos nuevos. Comprende la administración de Isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E).

**Tuberculosis:** enfermedad infecciosa, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* y *M. canettii*), que se transmite del enfermo al sujeto sano por inhalación de material infectante, de madre infectada al producto, ingestión de leche contaminada, contacto con personas enfermas bacilíferas o animales enfermos. Puede ser pulmonar o extrapulmonar.

**Tuberculosis latente o infección tuberculosa:** persona sana o sin manifestaciones clínicas o radiológicas, que presenta reacción a la prueba del PPD.

**Tuberculosis del Sistema Nervioso Central:** es una infección de las meninges y el encéfalo causada por el *Micobacterium tuberculosis* con presentación subaguda o crónica que continua siendo la forma más severa, con un alto índice de secuelas neurológicas y que amenaza la vida de los lactantes y preescolares.

**Tuberculosis multifarmacorresistente (TBMFR):** a la tuberculosis en la cual un microorganismo del complejo *M. tuberculosis* no es susceptible a la acción de Isoniazida ni de rifampicina, administradas simultáneamente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aberdein Jody y Singer Mervyn. Clinical review: A systematic review of corticosteroid use in infections. *Critical Care* 2006, 10:203 (doi: 10.1186/cc3904). <http://ccforum.com/content/10/1/203>
2. AHUJA GK, MOHAN KK, PRASAD K, BEHARI M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 149-152.
3. Amdekar YK, Varinder Singh, et.al. Consensus Statement on Childhood Tuberculosis. WORKING GROUP ON TUBERCULOSIS, INDIAN ACADEMY OF PEDIATRICS (IAP). INDIAN PEDIATRICS VOLUME 47 JANUARY 17, 2010.
4. ARTEAGA BONILLA, Ricardo, ARTEAGA MICHEL, Ricardo y CARVAJAL VALLE, Carla. Meningitis tuberculosa. *Rev. bol. ped.*, ago. 2004, vol.43, no.3, p.164-170. ISSN 1024-0675.
5. Bejarano Ramírez Natalia, Cortés Luis Zarallo, Cardesa García Juan J. Meningitis Tuberculosa. Revisión Epidemiológica y Clínica de los Pacientes Ingresados en el Hospital M-Infantil de Badajoz, durante los últimos 15 años. *VOX PAEDIATRICA Volumen 16 N° 1*, 2008.
6. Barrios-Payán, Jorge A; Castañón-Areola, Mauricio; Flores-Valdez, Mario A; Hernández-Pando, Rogelio. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente *Salud Pública de México*, vol. 52, núm. 1, enero-febrero, 2010, pp. 70-78.
7. Buñuel Álvarez JC, Olivares Grohnert M. La vacuna BCG administrada al nacimiento o en los primeros días de vida es coste-efectiva y eficaz para la prevención de casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar en países de baja renta. *Evid Pediatr.* 2006; 2: 56
8. Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Tratamiento de Tuberculosis. Agosto, 2005.
9. Carceller A. y Lebel M.H. Editorial: Prevención de la tuberculosis en España en el siglo XXI. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(3):207-9
10. CENAPRECE. "Guía para la atención de personas con tuberculosis resistente a fármacos", 2010.
11. CENA VECE: <http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/curso%20HG2010.asp>, 2010.
12. CENA VECE: <http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/curso%20HG2011.asp>, 2011.
13. CENA VECE: <http://www.cenave.gob.mx/tuberculosis/curso%20HG2012.asp>, 2012.
14. Conde MB, Melo FA, Marques AM, et. al. Committee on Tuberculosis; BTA Guidelines on Tuberculosis Work Group. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol.*2009;35(10):1018-1048: Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n10/en\\_v35n10a11.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n10/en_v35n10a11.pdf)
15. Coria Lorenzo José de Jesús, Lozano Villalba Flor Magdalena y et. al. Tuberculosis meníngea en el Hospital Infantil de México: Análisis de las características clínicas en 47 casos. *REVISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN PEDIATRÍA* Vol. XXI Núm. 81 julio-septiembre 2007.
16. Cornejo Ochoa José William, Pérez Zuluaga Juan Camilo. Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. *IATREIA / VOL 23/No. 3/ SEPTIEMBRE/ 2010*.
17. Darnaud Raquel, Prieto Verónica y Sequeira María Delfina. Meningitis Tuberculosa en menores de cinco años en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 119-124.
18. Domínguez-Castellano Ángel, et. al., Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(8):519-34.
19. Domínguez José A., et. al., Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(10):551-66.
20. Fanlo P, et. al., Tuberculosis extrapulmonar. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 2): 143-162.
21. Fuentes Z.M. y Caminero J.A. Controversies in the Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(4):194-201.
22. Gonzalez-Martin J., et. al., Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(5):255-274 Documento publicado simultaneamente en *Enfermedades infecciosas y microbiología. Enferm. Infecc. Microbiol Clin.* 2010;28(5):297.e1-297.e20.
23. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
24. Guía de Práctica Clínica: "Prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes mayores de 18 años en el primer nivel de atención". México: Secretaría de Salud, 2008.
25. Henaó López Adriana Isabel, Vivas Trochez Rosalba, Cornejo Ochoa William. Factores pronósticos para secuelas y mortalidad de la tuberculosis meníngea en niños. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27:211-221.
26. [http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID\\_INFANCIA\\_MEX\\_2010.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID_INFANCIA_MEX_2010.pdf), 06/03/12. 10:20 hrs.
27. [http://www.seimc.org/institucional/institucional\\_index.asp?apV=institucional&apV1=normativas&apV0=normativa\\_docconsenso\\_sos\\_txt.htm](http://www.seimc.org/institucional/institucional_index.asp?apV=institucional&apV1=normativas&apV0=normativa_docconsenso_sos_txt.htm) 03/11/10. 10:30 hrs.
28. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>; Marzo 2012, 10:35.
29. Karam Bechara José, Sosa Raúl, et. al. Meningitis tuberculosa: Análisis de diez años en el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez". *Salud Pública Méx* 1991 vol. 33(1):70-76.
30. Kulkarni S. P., Jaleel M. A. and Kadival G. V. Evaluation of an in-house-developed PCR for the diagnosis of tuberculous meningitis in Indian children. *Journal of Medical Microbiology* (2005), 54, 369-373.
31. López P, Prieto A, Cala A, Trujillo J, Carrizosa J, Cornejo JW. Utilidad de la medición de Adenosín Deaminasa en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis tuberculosa en un hospital colombiano 2001-2003. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24:151-157.
32. Matín Lasso B., Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (3): 238-247.

33. Martínez Héctor R. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2000; 1(1).
34. Medical Research Council. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment in tuberculous meningitis. *Lancet* 1947;1:582-597.
35. Mejía Reyes Omar. Revisión Bibliográfica: Un enfoque actual. *Rev Med Hondur* 2007; 75:30-2.
36. Mellado Peña M.J., et. al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)*.2009;71(5):447-458
37. Moreno-Pérez D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)*. 2010. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.01.002.
38. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*. London: Royal College of Physicians, 2006.
39. Norma Oficial Mexicana, NOM-036-SSAZ, "Prevención y control de enfermedades, aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano".
40. Noma Oficial Mexicana, NOM-006-SSAZ-1993, "Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud".
41. Oliván del Cacho M.J., Ferrero Cáncerb M., et. al. Cartas al Editor: Tuberculosis diseminada con afectación grave del sistema nervioso central poco sintomática. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(2):181-96.
42. Ömer Etlik, Ömer Evirgen, Ali Bay y et.al. Radiologic and Clinical findings in Tuberculous Meningitis. *Eur J Gen Med* 2004; 1(2): 19-24.
43. Organización Panamericana de la Salud Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Washington, D.C: OPS, 2006.ISBN 92 75 32673.
44. Palmero Domingo, Aïdar Omar, et al HOSPITAL MUÑIZ INSTITUTO VACCAREZZA Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis, Curso 2010 de Actualizaciones para la Calidad de la gestión Clínica.
45. Parrilla Parrilla JS, et. al., Meningitis tuberculosa: ¿Una enfermedad en regresión en nuestro medio? *An Pediatr (Barc)*. 2000; 52:232-7. vol.52 núm 3
46. Pérez-Guzmán Carlos, et. al., Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. ¿Qué nuevas experiencias hay? *Rev inst nal enf resp mex*, Volumen 21 número 3 Julio-septiembre 2008 Páginas: 209-212.
47. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3.
48. Rodríguez AM, Lizárraga GC, Jurado SCF. Intradermorreacciones en dermatología. *Dermatol Rev Mex* 2008;52(4):160-74. [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)
49. Rodrigues Camilla y Vadwai Viral, et. al. Diagnostics in infectious diseases Tuberculosis : Laboratory Diagnosis. Mumbai 400016, Maharashtra, India Available online 18 April 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.j.cll.2012.03.002>, [How to Cite or Link Using DOI](#).
50. Ruiz-Manzano Juan, Blanquer Rafael, et. al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(10):551-66.
51. San Juan Rafael, Sánchez-Suárez Carmen, et. al. Interferon c quantification in cerebrospinal fluid compared with PCR for the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol* (2006) 253: 1323-1330. DOI 10.1007/s00415-006-0215-y
52. Santín Cerezales Miguel y Navas Elorzaba Enrique. Tuberculosis in special populations, *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2011; 29(Supl 1):20-25.
53. Secretaría de Salud. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en niños, Niñas y Adolescentes. Programa Nacional de Tuberculosis, 2011.
54. Secretaría de Salud. Manual de Vigilancia Epidemiológica de Micobacteriosis. 2005-2007.
55. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(1):59-65
56. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2007;25(8):519-34.
57. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil Comité Nacional de Neumonología y Comité Nacional de Infectología *Arch.argent.pediatr* 2002; 100(2).
58. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(3):271-8
59. Southeastern National Tuberculosis Center, Tuberculosis fármacorresistente: Una guía práctica para la atención médica del paciente, Edición en Español, 2009.
60. Scott W. Sinner, et. al., Approach to the Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis *Current Infectious Disease Reports* 2002, 4:324-331.
61. Thwaites Guy, Fisher Martin, et. al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection* (2009) 59, 167e187.
62. Uberos Fernández J., Guías de práctica clínica Tuberculosis en pediatría: Revisión del protocolo de tratamiento Departamento de Pediatría. Universidad de Granada (España) *Bol. SPAO* 2008; 2 (2).
63. Varaine F., Henkens M. y Grouzard V. Tuberculosis. 2010. [www.msf.org](http://www.msf.org).
64. Vinnard Christopher MD and Macgregor Rob Roy MD. Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Individuals. *Current HIV/AIDS Reports* 2009, 6:139-145. *Current Medicine Group LLC* ISSN 1548-3568
65. World Health Organization Treatment of tuberculosis in children RAPID ADVICE 2010
66. WORKING GROUP ON TUBERCULOSIS, INDIAN ACADEMY OF PEDIATRICS (IAP). Consensus Statement on Childhood Tuberculosis. *INDIAN PEDIATRICS VOLUME 47; JANUARY 17, 2010*.
67. Zuñiga-Ramírez Carlos, Soto-Hernández José Luis. Determinación de adenosina desaminasa (Iada) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. *Arch Neurocién (Mex)* Vol 10, No. 1: 2-8, 2005.

## 8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF)** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del **Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE)** y **Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA)** su valiosa colaboración en el proceso de validación interna de esta guía, así como a las autoridades del **Instituto Nacional de Pediatría (INP)** su valiosa colaboración en la Validación del Protocolo de Búsqueda de esta guía.

## 9. COMITÉ ACADÉMICO

### Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud / CENETEC

M. en A. María Luisa González Rétiz	Directora General
Dr. Esteban Hernández San Román	Director de Evaluación de Tecnologías en Salud
Dra. Selene Martínez Aldana	Subdirectora de GPC
Dr. Pedro Nieves Hernández	Subdirector de Gestión de GPC
Dra. Sandra Danahé Díaz Franco	Depto. de Validación y Normatividad de GPC
Dra. Maricela Sánchez Zúñiga	Depto. de Apoyo Científico para GPC
Lic. Juan Ulises San Miguel Medina	Depto. de Coord. de Centros de Desarrollo de GPC
Lic. Alonso Max Chagoya Álvarez	Investigación Documental
Lic. Luis Manuel Hernández Rojas	Revisión Editorial
Dra. Gilda Morales Peña	Coordinación de Avances Sectoriales
Dr. Eric Romero Arredondo	Coordinador de Guías de Cirugía
Dr. Arturo Ramírez Rivera	Coordinador de Guías de Pediatría
Dr. Jesús Ojino Sosa García	Coordinador de Guías de Medicina Interna
Dra. Jovita Lorraine Cárdenas Hernández	Coordinadora de Guías de Gineco-obstetricia

### Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia.

Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull	Directora General de Integración Social.
Dra. Martha Griselda Del Valle Cabrera	Directora General de Rehabilitación.
Lic. Luisa Vizcarra Kotasek	Directora de Servicios Asistenciales.
Dr. Rogelio	
Lic. Amalia L. Méndez Lemus	Subdirectora de Unidades Operativas en los Estados.
Dtta. Laura Castruita Zapién	Subdirectora de Prevención Asistencial.
Dra. Virginia Rico Martínez	Subdirectora de Enseñanza e Investigación.
Dra. Karla Paola Ortiz Alquicira	Jefe del Departamento Médico de la Dirección General de Integración Social.
Dra. Ruth Díaz González	Representante de la Dirección de Servicios Asistenciales del DIF Nacional en el GTEDGPC.
Dr. Ranulfo Jesús Ramos Beltrán	Médico Especialista en Pediatría
Dra. Ivonne Franck Rodríguez	Representante de la Dirección de Rehabilitación del DIF Nacional en el GTEDGPC.
Dr. Enrique Eduardo Ortiz Ortega	Médico Especialista en Rehabilitación.

## 10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

### Directorio sectorial

#### Secretaría de Salud / SSA

Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg  
Secretario de Salud

#### Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh  
Director General del IMSS

#### Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Sergio Hidalgo Monroy Portillo  
Director General del ISSSTE

#### Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín  
Titular del DIF

#### Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel  
Director General de PEMEX

#### Secretaría de Marina / SEMAR

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza  
Secretario de Marina

#### Secretaría de la Defensa Nacional / SEDENA

General Guillermo Galván Galván  
Secretario de la Defensa Nacional

#### Consejo de Salubridad General / CSG

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz  
Secretario del Consejo de Salubridad General

### Directorio institucional.

#### Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (SNDIF):

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín.  
Titular.

Lic. Adriana Loaiza Garzón

Jefe de la Unidad de Asistencia e Integración Social.

Lic. Guadalupe Fernández Vega Albafull.

Directora General de Integración Social.

Dra. Martha Griselda Del Valle Cabrera.

Directora General de Rehabilitación.

Lic. Luisa Vizcarra Kotasek.

Directora de Servicios Asistenciales.

Dr. Rogelio

Director de Rehabilitación.

Lic. Amalia L. Méndez Lemus.

Subdirectora de Unidades Operativas en los Estados.

Dtta. Laura Castruita Zapién.

Subdirectora de Prevención Asistencial.

Dra. Virginia Rico Martínez.

Subdirectora de Enseñanza e Investigación.

Dra. Karla Paola García Ortiz.

Jefe del Departamento Médico de la Dirección General de  
Integración Social.

## 11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidente
Dr. Pablo Kuri Morales Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. David García Junco Machado Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Alfonso Petersen Farah Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Secretario del Consejo de Salubridad General	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Urólogo Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. José Rafael Castillo Arriaga Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega AlbaFull Directora General de Integración Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dra. Martha Griselda del Valle Cabrera Directora General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. José Meljem Moctezuma Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Francisco Hernández Torres Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza Directora General de Información en Salud	Titular
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Norberto Treviño García Manzo Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2012-2013
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos Secretario de Salud en el Estado de Oaxaca	Titular 2012-2013
Dr. Jesús Fragoso Bernal Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	Titular 2012-2013
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dra. Sara Cortés Bargalló Presidenta de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Ing. Ernesto Dieck Assad Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Fraustro Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente
Dra. Mercedes Macías Parra Presidenta de la Academia Mexicana de Pediatría	Invitado

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA DE LOS 0 A 5  
AÑOS EDAD EN EL PRIMER, SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

Dr. Esteban Hernández San Román  
Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC

Secretario Técnico